

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-07>

## Репродуктивное здоровье мужчин в условиях воздействия сложного комплекса вредных профессиональных и экологических факторов

**В.А. Зайцев,**

**Г.А. Цепкова,** кандидат медицинских наук,

**Ю.Б. Говердовский,** доктор медицинских наук

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**E-mail:** [goverdoc@yandex.ru](mailto:goverdoc@yandex.ru)

*Снижение активности сперматогенной функции у мужчин может возникнуть в результате воздействия вредных профессиональных и экологических факторов, а также при наличии каких-либо других заболеваний. Приводятся профессиональные и экологические факторы, негативно влияющие на репродуктивное здоровье мужчин.*

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, мужчины, сперматогенез, эректильная дисфункция, вредные профессиональные факторы, экологические факторы.

**Для цитирования:** Зайцев В.А, Цепкова Г.А, Говердовский Ю.Б. Репродуктивное здоровье мужчин в условиях воздействия сложного комплекса вредных профессиональных и экологических факторов. Врач. 2020; 31 (8): 45–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-07>

Согласно определению ВОЗ, репродуктивная система — это комплекс органов и систем, обеспечивающих процесс оплодотворения. Мужская репродуктивная система выполняет 2 основные функции — генеративную (образование половых клеток — сперматозоидов) и эндокринную (выработка половых гормонов). Репродуктивная система — одна из систем организма, наиболее чувствительных к воздействию неблагоприятных факторов.

Репродуктивное здоровье — состояние полного физического, умственного и социального благополучия, необходимого для производства потомства и благоприятных психосексуальных отношений в семье. Оно определяется комплексом факторов эндогенного и экзогенного характера. К неблагоприятным экзогенным факторам относятся вредные профессиональные и экологические факторы, полностью или частично управляемые.

Проблемы репродуктивного здоровья мужчин изучены недостаточно. Кроме того, отсутствует государственная система медицинской помощи мужчинам с изъянами репродуктивного здоровья (в отличие от таковой у женщин).

В середине 30-х годов прошлого века в связи с началом активных исследований в области проблематики мужского бесплодия в клинической медицине впервые стал проводиться анализ содержания в крови гонадотропинов, а также количественный анализ эякулята. В этих исследованиях показана связь количественных показателей эякулята с мужской фертильностью, определены средние и пограничные их значения. Были введены такие термины, как нормоспермия и олигозооспермия [1]. Однако принятые первоначально их нормальные показатели в дальнейшем постепенно были пересмотрены в сторону значительного снижения [2]. Сейчас в современной периодической медицинской литературе разных стран стали приводятся данные, свидетельствующие о постепенном снижении активности сперматогенеза у мужчин. Аналитическое исследование, в котором суммированы данные статей за 1938–1990 гг., посвященных количественной оценке сперматогенной функции у клинически здоровых мужчин, доказало реальное снижение показателей активности сперматогенеза. Показано, что значимое снижение активности сперматогенной функции у мужчин может возникнуть в результате воздействия вредных профессиональных и экологических факторов, а также наличия каких-либо других заболеваний [3]. Сложность организации репродуктивной функции (центрально-нервное, гипофизарное, гонадное звено и система органов-мишеней половых гормонов) делает ее особенно уязвимой.

К факторам производственной среды относятся физические, химические, биологические, а также особенность трудового процесса (тяжесть и напряженность труда) [4].

В группу физических факторов, способных оказывать влияние на мужскую репродуктивную систему, входят гипертермия, переохлаждение, излучения (тепловое, ионизирующее, электромагнитное, сверхвысокой частоты – СВЧ), производственный шум, ультразвук, вибрация, повышенное или пониженное барометрическое давление и т.д. [5].

Среди основных физических факторов, способных оказывать отрицательное влияние на репродуктивную мужскую функцию, следует отметить гипер- и гипотермию. С воздействием температурного фактора человек сталкивается как в условиях промышленного производства, так и при эксплуатации разных технических средств и аппаратов, при длительном пребывании в плохо вентилируемой одежде и средствах защиты, а также при переезде в зону, находящуюся на другой географической широте.

Состояние мужской репродуктивной системы при тепловом стрессе остается малоизученным [6]. Доказано, что у мужчин, работающих в условиях повышенной температуры, уже в первые часы нарушается сперматогенез, что связано с дегенерацией сперматогенного эпителия и изменением соотношения гона-

дотропинов и андрогенов в крови [7]. Исследования показали, что тесное белье, приводящее даже к умеренному перегреванию яичек, способно отрицательно влиять на сперматогенез. По имеющимся данным, даже после перенесенного острого респираторного заболевания сперматогенез оказывался нарушенным в течение 5–6 мес, если температура тела повышалась до 38–39°C [8].

Большинство работ, касающихся воздействия гипертермии на репродуктивную систему, были проведены с использованием лабораторных животных. Исследования, проведенные на грызунах, показали, что в 1-е сутки после острого теплового воздействия в семенной жидкости самцов белых крыс значительно увеличивалось общее количество сперматозоидов. Через 1 нед оно снижалось, но этот показатель не достигал такового у интактных животных. В том же эксперименте к 7-м суткам после острого воздействия гипертермии выявлено прогрессивное снижение подвижности сперматозоидов. К исходу 30-х суток подвижность сперматозоидов значительно увеличилась, но так и не достигла нормальных показателей [6]. В одной из работ воздействие низких температур уменьшало подвижность и жизнеспособность мужских половых гамет у подопытных грызунов, приводило к снижению активности окислительно-восстановительных реакций в сперматозоидах в постгипотермическом периоде. В результате угнеталась оплодотворяющая способность клеток, снижалась эффективность зачатий и нарастали показатели эмбриональной смертности вследствие постимплантационной гибели зародышей [9].

Ионизирующее излучение (ИИ) также значительно нарушает сперматогенную функцию. Высокая радиочувствительность мужских половых желез известна очень давно. Еще в 1903 г. была показана возможность радиационной стерилизации животных, причем степень изменений в анализе эякулята зависела от общей дозы, кратности и длительности воздействия ИИ. Воздействие малых доз радиации на семенники носит выраженный кумулятивный характер. Доказано наличие достоверных изменений показателей эякулята (уменьшение количества сперматогониев) при воздействии облучения на клетки, находящиеся на ранней стадии развития, проявляющееся уменьшением количества сперматогониев. Зрелые клетки-сперматозоиды, напротив, крайне радиорезистентны [10]. Кроме того, у лиц, контактирующих с малыми дозами радиации, повышался уровень аутоантител к тканям яичка. При однократном воздействии ИИ в дозах 200–300 рад уменьшалась подвижность сперматозоидов, и это изменение сохранялось на протяжении 1,5–3 лет. При дозе в 300 рад восстановление длилось >5 лет или не происходило окончательно.

В последние десятилетия многократно возросло воздействие на организм человека неионизирующего излучения (электромагнитные поля разного частотного

диапазона). Это новый глобальный фактор, способный влиять на состояние мужской репродуктивной системы. Повышение воздействия на организм неионизирующего излучения связано со стремительным развитием различных видов современной связи, телевидения, компьютерной техники, промышленной и бытовой электроники. Например, в одном из исследований обнаружено снижение уровня общего тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) с одновременным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у мужчин, обслуживающих телекоммуникационные системы.

С середины 80-х годов XX века в области экспериментальной биологии и медицины стали проводиться исследования, посвященные изучению реакций живого организма на действие природных и искусственных (техногенных) электромагнитных излучений (ЭМИ) высокочастотного (крайневысокочастотного – КВЧ) диапазона с интенсивностью ниже тепловой, т.е. при плотности потока энергии  $<10$  мВт/см<sup>2</sup>. В настоящее время излучение КВЧ широко применяется в физиотерапевтических кабинетах лечебных учреждений [11]. Несмотря на многолетние исследования, показавшие безопасность терапевтических частот КВЧ-излучений, все же выявлены негативное воздействие облучения на герминативные и эндокринные ткани и органы [12]. Исследования на лабораторных животных показали патогенное действие низкоинтенсивных ЭМИ КВЧ на сперматогенез в виде формирования множества дегенераций и полиморфизма сперматозоидов, в основе которых лежит нарушение митотических и мейотических делений клеток [10].

В отечественной и зарубежной литературе приводятся сведения о том, что сверхвысокочастотное (СВЧ) облучение может негативно влиять на мужскую репродуктивную систему, в частности морфофизиологические характеристики сперматозоидов. По результатам работ, проведенных на самцах белых крыс, СВЧ облучение нетеплового и теплового диапазонов индуцировало развитие астенозооспермии (снижение процента подвижных сперматозоидов). Степень выявляемых изменений находилась в прямой зависимости от плотности потока энергии СВЧ облучения. Показано также, что с увеличением продолжительности облучения возрастало количество патологически измененных сперматозоидов с деформацией головки [14].

Еще один физический фактор, способный негативно влиять на мужскую репродуктивную систему, – вибрация. Для ряда специальностей (водители, механизаторы, бурильщики) вибрация является основным вредным производственным фактором. У представителей этих профессий часто обнаруживают снижение объема эякулята, подвижности сперматозоидов, повышение количества сперматозоидов с разными аномалиями формы. При воздействии вибрации уменьшается образование гонадотропных гормонов, тестостерона,

эстрадиола. Параллельно наблюдается снижение секреторной активности предстательной железы [10].

Влияние пониженного атмосферного давления на состояние мужской репродуктивной системы отмечается при длительном пребывании в условиях высокогорья, а также при полетах на летательных аппаратах, у которых не обеспечена герметизация. Гипоксия приводит к нарушению кислотно-основного состояния половых клеток и клеток сперматогенного эпителия, развитию ацидоза и как следствие – нарушению морфофункционального состояния мужских половых желез. В эксперименте по моделированию гипоксии у лабораторных животных определялись достоверное снижение количества сперматозоидов в эякуляте, а также появление у сперматозоидов разного рода кинезиологических нарушений. Отмечено, что максимальному повреждающему действию гипоксии подвержены более дифференцированные клетки сперматогенеза.

Особую опасность представляют репродуктивные токсиканты (репротоксиканты), которые влияют на половую функцию и фертильность взрослых мужчин и женщин, а также на развитие потомства. В руководстве Р.2.2.2006-05 приведен Перечень опасных химических веществ, воздействующих на репродуктивную функцию человека. В Приказе Минздравсоцразвития РФ №302н от 12.04.11 (Приложение №1) химические вещества, влияющие на репродуктивную функцию человека, отмечены буквой «Р» [15]. Актуальная проблема нашего времени – расширение списка стойких органических загрязнителей за счет веществ с доказанными репротоксическими свойствами. Например, особого внимания заслуживают полихлорбифенилы, обладающие повышенной тропностью не только к жировой ткани, но и к репродуктивным органам, прежде всего – мужским.

Мужчины могут подвергаться воздействию химических вредных производственных факторов на многих производствах [16] – предприятиях синтеза и хранения химических веществ, производствах по обработке и утилизации всевозможных отходов, производствах, связанных с эксплуатацией, ремонтом и очисткой химического оборудования и др. [3]. В настоящее время сформирован перечень из 50 потенциально опасных для репродуктивного здоровья химических производств, на которых риск возникновения репродуктивных нарушений оценивается показателем, более чем в 2 раза превышающим ожидаемый популяционный уровень [17].

Предполагается, что воздействие токсиканта на сперматогенез может происходить несколькими путями. Один из них – повреждение нейроэндокринного звена (система «гипоталамус–гипофиз–гонады») путем нарушения синтеза и секреции гонадотропинов и тестостерона [18]. В ряде клинических наблюдений описывались нарушения синтеза и секреции гипофизарных гормонов, которые проявлялись функциональной

неполноценностью сперматогенного эпителия, снижением подвижности сперматозоидов и морфологическими аберрациями.

Другим механизмом может быть непосредственное воздействие яда на генеративные структуры мужских гонад вследствие его проникновения через гематотестикулярный барьер. Такое воздействие будет проявляться расстройством дифференцировки сперматогенного эпителия, угнетением зрелых сперматозоидов или функции добавочных желез, нарушением функций клеток Сертоли и Лейдига [19].

К одним из токсикантов, оказывающих значимое влияние на репродуктивную систему, относят металлы [20]. Отрицательному влиянию паров металлов в большей степени подвержены сварщики, работники сталелитейных производств, пайщики, чеканщики металлов. В процессе трудовой деятельности они наиболее часто контактируют с такими металлами, как свинец, кадмий, хром.

Неблагоприятным эффектам воздействия повышенных концентраций свинца на мужскую репродуктивную систему посвящено множество работ. Доказана достоверная зависимость от содержания свинца в крови таких показателей, как общее количество сперматозоидов в эякуляте, их концентрация, подвижность и жизнеспособность, количество патологических форм, а также уровень сывороточного тестостерона в крови. По данным экспериментальных исследований, свинец может нарушать конформации белка и препятствовать уплотнению хроматина в сперматозоидах, приводя к нарушению их генома и снижению оплодотворяющей способности.

Еще один металл, представляющий высокую опасность для репродуктивной системы, – кадмий. Хлористый кадмий может вызывать избирательное поражение мелких сосудов семенника, нарушать проницаемость других структур, входящих в состав тестикулярного барьера – клеток Сертоли и собственной оболочки семенных канальцев, приводя к гибели клеток сперматогенного эпителия. В исследовании с участием рабочих металлургических промышленных объектов показано, что выявляемое у них увеличение содержания кадмия в крови сочеталось с уменьшением уровня общего тестостерона, ухудшением подвижности сперматозоидов и нарастанием морфологических аномалий. Кроме того, повышение концентрации кадмия в сыворотке крови наблюдается у курящих мужчин, что приводит к достоверному ухудшению качества спермы.

Влияние хрома на репродуктивную функцию изучалось у сварщиков, подвергавшихся хроническому воздействию паров этого металла. Доказано, что 6-валентный хром способствует снижению концентрации сперматозоидов в эякуляте, ухудшению их подвижности и увеличению числа патологических форм [21].

Способность органических растворителей оказывать токсическое действие на эндокринную систему из-

вестна еще со времен начала производства искусственного шелка. Доказано, что повышенные концентрации органических растворителей в окружающей среде приводят к значительному снижению либидо, эректильной дисфункции и ухудшению качества спермы. Наиболее часто используются 2-бромпропан, применяемый в настоящее время вместо фреона в холодильной промышленности, дисульфид углерода, эфиры этиленгликоля, трихлорэтан, тринитротолуол, ароматические растворители. Так, 2-бромпропан вызывает азооспермию, олигозооспермию, астенозооспермию.

По данным литературы, этиленгликоль, метилэтиленгликоль и их ацетаты могут вызывать повреждения яичек при поступлении в организм не только ингаляционным способом, но и при воздействии через кожу. В Европейском Союзе эфиры этиленгликоля классифицируются как репродуктивный яд. При работе с ними рекомендовано использование специальной одежды и средств защиты.

Наблюдение группы рабочих, которые на протяжении 1 мес работали в условиях воздействия малых доз трихлорэтана, выявило достоверное увеличение на 19,5% количества сперматозоидов с различными нарушениями подвижности; при этом количественные характеристики, жизнеспособность и морфология сперматозоидов достоверно не изменялись. Вместе с тем установлено, что у мужчин, подвергавшихся воздействию высоких доз трихлорэтана, наблюдалась полизооспермия в сочетании с небольшими нарушениями подвижности и морфологии сперматозоидов, а также их оплодотворяющей способности. Особенностью трихлорэтана и его метаболитов является то, что они могут достаточно легко проникать через гематотестикулярный барьер, отрицательно воздействуя на процесс созревания сперматозоидов и вызывая ухудшение их двигательных характеристик [22].

При обследовании 513 мужчин, работа которых была связана с ароматическими растворителями, показана положительная корреляционная связь между продолжительностью профессионального контакта с растворителями и увеличением частоты отклонений от нормы различных качественных характеристик спермы [23].

Репродуктивные эффекты воздействия тринитротолуола выявлены в ходе обследования рабочих производства взрывчатых веществ. Основные из этих эффектов – увеличение времени разжижения эякулята, снижение концентрации в сперме микро- и макроэлементов (медь, цинк, натрий, магний, селен), нарушение подвижности и морфологии сперматозоидов.

В научной литературе приводятся неопровержимые доказательства способности пестицидов нарушать мужскую репродуктивную функцию. Так, у рабочих, подвергавшихся воздействию дибромхлорпропана, обнаружился полный спектр отрицательных репродуктивных эффектов: азооспермия и олигозооспермия,

повреждение сперматогенного эпителия (не всегда обратимое), генетические повреждения сперматозоидов (такие как двойные Y-хромосомы), снижение мужской фертильности.

Особое место среди причин нарушения репродуктивной функции мужчин занимает загрязнение окружающей среды стойкими органическими соединениями. В первую очередь это наблюдается в городах с развитой нефтехимической промышленностью, в воздухе которых присутствует большое количество продуктов технологических процессов нефтехимических производств (диоксины и диоксиноподобные соединения). Являясь гормоноподобными веществами и поступая в организм через желудочно-кишечный тракт, легкие, кожу, диоксины могут непосредственно влиять на многие метаболические и регуляторные процессы, в том числе регуляцию в системе «гипоталамус—гипофиз—гонады», определяя изменения андрогенного статуса. В экспериментах на лабораторных животных воздействие диоксинов приводило к возникновению аномалий сперматогенеза, атрофии семенников, предстательной железы и снижению спермопродукции. Гормональная теория механизма повреждающего действия экополлютантов на репродуктивную систему наиболее аргументирована. Обладая эффектами эстрогенов, диоксины обуславливают изменения андрогенного статуса мужчин. Ряд авторов указывают на снижение уровня тестостерона в плазме крови, уменьшение размеров семенников, количества сперматозоидов у рабочих нефтехимических производств.

Показательны исследования андрогенного статуса и состояние сперматогенеза мужчин, длительное время проживающих в промышленных городах. Несмотря на отсутствие непосредственного контакта с диоксинами, большинству из них присущи признаки андрогенной недостаточности, подтвержденные относительной, а в ряде случаев — и абсолютной недостаточностью тестостерона. Сравнительный анализ показателей спермограммы мужчин, подверженных воздействию диоксинов, выявил снижение количества подвижных сперматозоидов и увеличение количества сперматозоидов с разными аномалиями формы. Таким образом, нарушения андрогенного статуса при воздействии диоксинов характеризуется относительным и абсолютным снижением концентрации тестостерона, снижением количества сперматозоидов, их подвижности и морфологическими изменениями формы [24].

К токсинам с доказанными гонадотоксичными эффектами относятся и боевые отравляющие вещества класса фосфорорганических веществ (ФОВ), являющиеся очень стойкими химическими соединениями. Длительные сроки их хранения в боеприпасах значительно повышают риск возникновения аварийных ситуаций (пролив) с формированием очагов химического поражения. Своевременно невыявленный скрытый контакт с малыми или даже подпороговыми дозами ФОВ может

привести к возникновению хронических поражений с формированием отдаленных последствий воздействия отравляющих веществ (ОВ).

Все боевые ФОВ представляют собой бесцветные жидкости без запаха (зоман имеет слабый запах скошенного сена), слабо растворяются в воде, хорошо — в жирах. Из-за выраженной липофильности они легко всасываются и вызывают поражения при любом пути попадания в организм. В результате воздействия ОВ на организм нарушаются биохимические процессы, что и является основой патофизиологии воздействия таких ОВ. Биологическое действие ФОВ связано преимущественно с фосфорилированием и ингибированием ряда ферментов, в первую очередь — холинэстераз. Возникающее вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы накопление в холинергических синапсах избыточного количества эндогенного ацетилхолина приводит к изменениям холинергических медиаторных систем, что вызывает нарушение функции ЦНС и вегетативной нервной системы, а также деятельности внутренних органов и систем, в том числе репродуктивной. Хроническое отравление может произойти в результате минимального нарушения технологического процесса хранения и уничтожения химического оружия, когда действующие на организм малые дозы токсичных веществ не приводят к развитию ярковыраженной клинической симптоматики и резким изменениям в состоянии здоровья. В таких случаях проявления заболевания развиваются постепенно. Хроническая интоксикация ФОВ представляет собой полисистемное заболевание, характерной особенностью которого является совокупность изменений в органах и системах, клетки и ткани которых наиболее подвержены действию ФОВ. Из наиболее заметных влияний ФОВ на репродуктивную систему отмечены снижение либидо, эректильная дисфункция, а также изменения в спермограмме (отсутствие или недостаточное количество жизнеспособных сперматозоидов, появление незрелых, аномальных сперматозоидов с нарушенной подвижностью).

Точно выявить механизм, лежащий в основе репродуктивных нарушений, иногда практически невозможно. В литературе описано несколько возможных механизмов воздействия ФОВ на мужскую репродуктивную систему. Нарушения в ней могут происходить из-за повреждения нейроэндокринной регуляции в системе «гипоталамус—гипофиз—гонады», проявляясь расстройством синтеза и секреции тестостерона и гонадотропинов, а также из-за непосредственного действия яда, проникшего через гематотестикулярный барьер, на сперматогенный эпителий. Известно, что на разных стадиях созревания сперматозоиды обладают разной чувствительностью к воздействию агента. В ряде работ показана возможность избирательного влияния токсина на сперматогонию, сперматоциты, клетки Сертоли, клетки Лейдига, причем во всех случаях увеличе-

ние дозы яда приводило к поражению сперматозоидов на всех стадиях созревания и нарушению регуляторных механизмов с развитием бесплодия [25].

Имеется множество препаратов разных классов, угнетающих сперматогенез и приводящих к сексуальной дисфункции. Детально изучены только некоторые из них. При внедрении новых лекарственных средств андрологические исследования проводятся редко. Доказано пагубное действие на зародышевый эпителий цитостатиков, активно применяемых при лечении онкологических заболеваний. Угнетение синтеза тестостерона могут вызвать антигипертензивные (метилдофа, резерпин) средства, диуретик (спиронолактон), кардиотропные средства (дигиталис, верапамил), эстрогены и гестагены, глюкокортикостероиды, салазосульфопиридазин. Этот список необходимо пополнить седативными препаратами и антидепрессантами, противозачаточными средствами (блокаторы гистаминовых рецепторов), гиполипидемическими препаратами, противогрибковыми (кетоконазол), рядом антибиотиков и сульфаниламидов.

Особый интерес представляет сосудосуживающее действие никотина, обуславливающее ухудшение питания паренхимы яичек. По данным ряда авторов, никотин в достаточной степени снижает тонус семявыносящих канальцев, а также отрицательно влияет на функциональное состояние придаточных половых желез. В литературе описано также значимое снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови у длительно курящих мужчин. Табакокурение отрицательно влияет и на показатели анализа эякулята. Так, в спермограмме курящих мужчин определяется снижение концентрации сперматозоидов, а также нарастание количества сперматозоидов с разными аномалиями формы.

Негативное влияние чрезмерного употребления алкогольных напитков на мужскую репродуктивную систему также не вызывает сомнений. Алкоголь оказывает непосредственное токсическое действие на клетки сперматогенного эпителия, приводя к различным нарушениям сперматогенеза. Доказано, что >80% алкоголиков бесплодны. Имеется прямая зависимость между количеством потребляемого алкоголя и характером нарушений в спермограмме. Научно доказано, что в случае употребления 80–160 г чистого алкоголя в сутки нормальные показатели анализа эякулята можно получить только у 21–37% мужчин, а у 54–74% отмечается частичное или полное нарушение сперматогенеза [26].

Тяжелые расстройства сперматогенеза при систематическом приеме наркотиков (в основном марихуаны и героина) часто проявляются уменьшением общего количества сперматозоидов в сочетании с нарушением их подвижности [27].

Таким образом, в современной литературе имеется множество работ, результаты которых подтверждают отрицательное влияние разнообразных химических

факторов на состояние гипофизарно-гонадной системы. Воздействие химикатов может проявляться как в виде объективных признаков заболевания, так и в виде изменений лабораторных показателей (уровни гонадотропинов, тестостерона), изменений в спермограмме.

Помимо факторов физической и химической природы, неблагоприятное влияние на мужскую гипофизарно-гонадную систему оказывает фактор стресса.

К основным стресс-факторам, негативно действующим на мужскую репродуктивную систему, можно отнести хронические утомление и нервно-эмоциональное перенапряжение, неправильное питание, травмы и др. [28].

Основоположник учения о стрессе Г. Селье отмечал, что воздействие стрессорного фактора обуславливает снижение секреции гонадотропных гормонов, приводящее к угнетению функции половых желез, функционирование которых напрямую зависит от контролирующего влияния соответствующих аденогипофизарных гормонов.

В настоящее время получены данные, согласно которым высвобождающиеся во время стресса активные нейромедиаторы нарушают ритм секреции гонадотропинов в аденогипофизе, препятствуя нормальному течению стероидогенеза и сперматогенеза. В частности, многочисленными исследованиями доказано, что под воздействием стресса происходит активация секреции гормонов стресса (адренкортикотропный гормон – АКТГ, пролактин) при одновременном снижении концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) [29]. Основные причины таких нарушений, по мнению ряда авторов, – единство локализации в головном мозге основных звеньев регуляции как гипоталамо-гипофизарно-гонадной, так и симпатико-адреналовой систем, а также функциональная однородность их медиаторного обеспечения. Поэтому изменения в симпатико-адреналовой системе под влиянием стресса вызывают изменения нейрогуморальной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [30]. Так, выделяющийся при стрессе адреналин оказывает опосредуемое через гипоталамус тормозящее действие на секрецию гонадотропных гормонов, подавляя стероидогенез и сперматогенез в тестикулах [31]. Имеются данные о том, что образующийся при стрессе в избыточном количестве пролактин ингибирует превращение тестостерона в его активную форму – 5-дигидротестостерон, приводя к снижению биологической активности андрогенов [32]. Описаны случаи, когда выраженная гиперпролактинемия приводила к значимому снижению секреции тестостерона, являлась причиной подавления полового влечения и нарушения эрекции [33]. В свою очередь, подавление секреции гонадотропинов в период воздействия стрессорного фактора приводит к угнетению сперматогенеза. Так, у 25,2% мужчин, находившихся в состоянии хронического стресса, отмечены олигоспермия, астеноспермия, тератоспермия и азооспермия.

Постоянные войны, стихийные бедствия, свойственные современному миру, привели к относительной атрофии семенников и ослаблению андрогенеза у значительной части мужского населения. В. Nifeman (1992) сделал вывод о постепенном снижении на 42% концентрации сперматозоидов в 1940–1990 гг. Он показал также, что чрезмерно сильный и длительный стресс может вызвать необратимые изменения репродуктивной функции [34].

Физические нагрузки также способны существенно влиять на состояние половой функции у мужчин. По данным ряда авторов, у квалифицированных спортсменов в период интенсивных тренировочных нагрузок повышается количество малоподвижных и неподвижных сперматозоидов, что обусловлено снижением в эякуляте концентрации фруктозы, являющейся для сперматозоидов источником энергии. По сути, такие изменения являются вариантом адаптации эндокринной системы к физическим нагрузкам за счет регулирующих механизмов по типу обратной связи, возникающей на уровне «гипоталамус–гипофиз». Доказано, что содержание в крови тестостерона повышается при интенсивных кратковременных нагрузках и снижается при длительной физической работе. Длительная интенсивная нагрузка вызывает значительное снижение содержания тестостерона, которое может сохраняться в течение нескольких дней. Затем уровень тестостерона медленно восстанавливается, достигая нормальных значений через несколько суток.

Очень часто снижение в крови уровня тестостерона при длительных физических нагрузках сочетается с уменьшением уровня ФСГ. Ярковыраженное повышение уровня катаболических гормонов с одновременным снижением концентрации тестостерона рассматривается как показатель интенсивности физических нагрузок. Показано, что в период физической активности прямо пропорционально ее интенсивности увеличивается секреция АКТГ передней долей гипофиза, что ведет к нарастанию концентрации кортизола в крови. Избыток кортизола подавляет секрецию тестостерона путем прямого действия гормона на яички. Имеются также данные, согласно которым повышенные физические нагрузки увеличивают способность организма продуцировать опиоидные пептиды. Действие опиатов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему связано со снижением дофаминергической активности гипоталамуса, что угнетает секрецию гонадолиберина, ЛГ и тестостерона. Снижение концентрации гонадотропных гормонов приводит к ингибированию активности стероидогенеза в клетках Лейдига. Из-за угнетения секреторной функции клеток Лейдига происходит снижение концентрации половых гормонов в периферической крови и тестикулах. Недостаток андрогенов в половых железах снижает эффект ФСГ. Таким образом, происходит ингибирование сперматогенеза как на центральном, так и на периферическом уровне. Наибо-

лее ярко действие физических нагрузок на репродуктивную функцию проявляется при сочетании физических нагрузок с голоданием. Недостаточная энергетическая ценность рациона приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате чего подавляется циклическое выделение гипоталамического гонадолиберина (ГЛ). Недостаток ГЛ приводит к уменьшению продукции ЛГ в передней доле гипофиза. Конечно, физическая нагрузка сама по себе не может быть причиной значимых изменений функции эндокринной системы и, как правило, всегда сочетается с одним или несколькими дополнительными факторами, такими как недостаточность энергетической ценности рациона, снижение массы тела, сопутствующие заболевания, чрезмерное психическое напряжение.

Таким образом, мужская репродуктивная система — одна из главных мишеней воздействия как различных неблагоприятных условий профессиональной трудовой деятельности, так и экологических факторов, что в сочетании с недостаточным вниманием, уделяемым охране мужского здоровья, приводит к эректильной дисфункции, нарушению сперматогенеза и как следствие — к бесплодию. Поэтому раннее выявление морфологических изменений в спермограмме, гормонального дисбаланса, соблюдение режимно-ограничительных мероприятий на производствах и профилактика стресс-индуцированных воздействий на гипоталамо-гонадную систему будут значительно способствовать снижению патологических изменений в мужской репродуктивной системе.

К специфическим критериям вредного воздействия производственных факторов на состояние репродуктивного здоровья мужчин относят:

- снижение качества спермы: концентрация сперматозоидов в эякуляте <5 млн/мл; уменьшение подвижности и других показателей их функциональной активности (мужское бесплодие);
- нарушение популяционного профиля сывороточных концентраций ФСГ, ЛГ, тестостерона, пролактина;
- новообразования яичек и молочных желез.

Один из путей выведения из организма экскретов — их экскреция с репродуктивными секретами. Поэтому определение уровней различных ксенобиотиков в тканях и секретах репродуктивных органов (в частности, в семенной жидкости) — перспективный метод выявления отрицательного воздействия вредных производственных и экологических факторов на функцию воспроизводства.

В число наиболее уязвимых профессиональных категорий входят мужчины — сотрудники спецподразделений МВД, служба которых связана с периодическим пребыванием в «горячих точках» в условиях психического и физического перенапряжения, неблагоприятного микроклимата, угрозы жизни. Доказаны механизмы влияния боевого стресса на основные

гормональные и биохимические показатели, которые определяют оплодотворяющие свойства эякулята. Повреждаются как центральные, так и периферические звенья гомеостаза.

У многих военнослужащих в ближайшие и отдаленные периоды после поездки в зоны боевых действий развивалась инверсия андроген-эстрогенного фона. Содержание в крови основных гормонов гипофиза, регулирующих гонадостат (ФСГ, АГ, пролактин), варьировало от низких до высоких значений. Другие показатели андрогенного статуса — уровни свободного тестостерона, дигидротестостерона, стероидсвязывающего глобулина, кортизола, дегидроэпиандростерона — также значительно менялись.

Несмотря на значительные компенсаторные возможности репродуктивной системы организма, защитные механизмы все чаще утрачивают способность противостоять воздействию комплекса вредных производственных факторов, вследствие чего происходит их дезадаптация и поломка. В современных условиях наименее защищенной и наиболее уязвимой оказалась именно репродуктивная система. В связи с этим сформулирована концепция репродуктивного здоровья человека как интегрального показателя состояния производственной среды.

Профилактика нарушений репродуктивного здоровья мужчин включает в себя меры первичной, вторичной и третичной профилактики. Первичная профилактика состоит в согласовании при строительстве предприятий их проектов со специалистами по медицине труда. Рабочие места должны соответствовать требованиям санитарных норм и быть аттестованы по условиям труда. Вторичная профилактика предусматривает меры медицинского характера. Меры третичной профилактики осуществляются согласно законодательству и методическим документам по охране здоровья работников.

Для профилактики нарушений важны предварительные и периодические медицинские осмотры (согласно приказу Минздравсоцразвития РФ №302н от 12.04.11) [14]. При работе с химическими веществами (репротоксикантами), отмеченными в приказе буквой «Р», осмотр проводится комиссией, в состав которой, кроме обязательных специалистов, входят хирург и по показаниям — уролог, эндокринолог, онколог. Из методов обследования, помимо обязательных, применяется УЗИ органов малого таза. Периодические медицинские осмотры проводятся 1 раз в год. Дополнительными медицинскими противопоказаниями (в дополнение к общим) для работы в условиях воздействия химических веществ, влияющих на репродуктивную функцию, являются новообразования доброкачественные и злокачественные, дисплазия и лейкоплакия половых органов.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

## Литература/Reference

1. Байкошкарлова С.Б., Рудь С.Е., Отарбаев М.К. О вариабельности эякулята. *Проблемы репродукции*. 2009; 4: 59–61 [Baikoshkarova S.B., Rud' S.E., Otarbaev M.K. O variabel'nosti eyakulyata. *Problemy reproduksii*. 2009; 4: 59–61 (in Russ.)].
2. Воробьева О.А., Леонтьева О.А., Корсак В.С. Влияние морфологии сперматозоидов на частоту оплодотворения и нарушения развития эмбрионов в программе ЭКО. *Проблемы репродукции*. 1998; 1: 14–8 [Vorob'eva O.A., Leont'eva O.A., Korsak V.S. Vliyanie morfologii spermatozoidov na chastotu oplodotvoreniya i narusheniya razvitiya embrionov v programme EKO. *Problemy reproduksii*. 1998; 1: 14–8 (in Russ.)].
3. Гигиеническая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство. М.: Роспотребнадзор, 2005; 137 с. [Gigienicheskaya otsenka faktorov rabochei sredy i trudovogo protsesssa. Kriterii i klassifikatsiya uslovii truda. Rukovodstvo. M.: Rospotrebнадзор, 2005; 137 s. (in Russ.)].
4. Измеров Н.Ф., Суворов Г.А. Физические факторы производственной и природной среды. Гигиеническая оценка и контроль. М.: Медицина, 2003; 560 с. [Izmerov N.F., Suvorov G.A. Fizicheskie faktory proizvodstvennoi i prirodnoi sredy. Gigienicheskaya otsenka i kontrol'. M.: Meditsina, 2003; 560 s. (in Russ.)].
5. Жумагазин Ж.Д., Кулбасов М.М. Влияние факторов окружающей среды на мужскую репродуктивную функцию. *Наука и здравоохранение (Казakhstan)*. 2010; 1 (23): 18–24 [Zhumagazin Zh.D., Kulbasov M.M. Vliyanie faktorov okruzhayushchei sredy na muzhskuyu reproduktivnyuyu funktsiyu. *Nauka i zdavookhranenie (Kazakhstan)*. 2010; 1 (23): 18–24 (in Russ.)].
6. Потемнина Т.Е., Тукмакова Т.С. Влияние теплового воздействия на сперматогенез в эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2011; 4: 99–101 [Potyomina T.E., Tukmakova T.S. The effect of thermal exposure on spermatogenesis in an experiment. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; 4: 99–101 (in Russ.)].
7. Garolla A. et al. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (4): 877–85. DOI: 10.1093/humrep/det020
8. Авраменко Н.В., Никифоров О.А., Ломейко О.О. Сперматогенез после экстремальных гипертермических, гипотермических и травматических воздействий и возможность его медикаментозной коррекции в эксперименте. *Запорожский медицинский журнал*. 2013; 6: 54–7 [Avramenko N.V., Nikiforov O.A., Lomeyko O.O. Spermatogenesis after extreme hyperthermal, hypothermal and traumatic influences and the possibility of its drug correction in the experiment. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*. 2013; 6: 54–7 (in Ukrainian)].
9. Васильев В.С. Морфометрические и кинетические показатели спермы человека до и после воздействия низких температур при различных состояниях сперматогенеза. *Здоровье мужчины*. 2009; 2: 184–6 [Vasil'ev V.S. Morfometricheskie i kineticheskie pokazateli spermy cheloveka do i posle vozdeistviya nizkikh temperatur pri razlichnykh sostoyaniyakh spermatogeneza. *Zdorov'e muzhchiny*. 2009; 2: 184–6 (in Russ.)].
10. Дергилев А.А., Чибисова О.Ф., Палыга Г.Ф. и др. Влияние ионизирующей радиации в нестерилизующих дозах на эмбриогенез и постнатальное развитие потомства двух поколений самцов крыс, половые клетки которых облучены на премеиотических стадиях сперматогенеза. *Радиация и риск*. 2012; 21 (2): 39–45 [Dergilev A.A., Chibisova O.F., Palyga G.F. et al. Effect of exposure of rat male germ cells in the pre-meiotic phase of spermatogenesis to radiation at doses below a castration level on ontogenesis of two generations of posterity. *Radiatsiya i risk*. 2012; 21 (2): 39–45 (in Russ.)].
11. Бецкий О.В., Кислов В.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы. М.: Сайнс пресс, 2004; 272 с. [Betskiy O.V., Kislov V.V., Lebedeva N.N. Millimetrovye volny i zhivye sistemy. M.: Sains press, 2004; 272 s. (in Russ.)].
12. Родзаевская Е.Б., Полина Ю.В., Уварова И.А. и др. Гистофункциональные преобразования в эндокринных и иммунных органах под влиянием различных режимов электромагнитного излучения. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009; 5 (1): 36–40 [Rodzaevskaya E.B., Polina J.V., Uvarova I.A. et al. Histofunction transformation in endocrine and immune organs under various regimen influence of electromagnetic radiation. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2009; 5 (1): 36–40 (in Russ.)].



13. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П. и др. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры. М.: Триада, 2007; 112 с. [Gryazev M.V., Kurotchenko L.V., Kurotchenko S.P. et al. Eksperimental'naya magnitobiologiya: vozdeystvie poлей slozhnoi struktury. M.: Triada, 2007; 112 s. (in Russ.)].

14. Култанов Б.Ж., Муравлева Л.Е. Влияние СВЧ-облучения на сперматогенез экспериментальных животных. Сб. тез. IV Междунар. конгр. «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». Медицинская академия, Караганда, Казахстан, 2006; с. 216–7 [Kultanov B.Zh., Muravleva L.E. Vliyaniye SVCh-oblucheniya na spermatogenez eksperimental'nykh zhyvotnykh. Sb. tez. IV Mezhdunar. kongr. «Slabye i sverkhslabye polya i izlucheniya v biologii i meditsine». Meditsinskaya akademiya, Karaganda, Kazakhstan, 2006; s. 216–7 (in Russ.)].

15. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н (ред. от 06.02.2018) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 №22111). *Российская газета*. 2011; №243 [Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н (ред. от 06.02.2018) «Ob utverzhdenii perechney vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry (obsledovaniya), i Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanyatykh na tyazhelykh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda» (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 21.10.2011 №22111). *Rossiiskaya gazeta*. 2011; №243 (in Russ.)].

16. Луцкий Д.Л., Выборнов С.В., Луцкая А.М. и др. Влияние химических факторов на состоянии мужской репродуктивной системы. *Проблемы репродукции*. 2009; 6: 5–17 [Lutskiy D.L., Vybornov S.V., Lutskaya A.M. et al. Vliyaniye khimicheskikh faktorov na sostoyaniye muzhskoi reproductivnoi sistemy. *Problemy reproduksii*. 2009; 6: 5–17 (in Russ.)].

17. Измеров Н.Ф., Сивочалова О.В. Охрана репродуктивного здоровья работников. Основные термины и понятия: Глоссарий. *Бюлл. Научного Совета: Медико-экологические проблемы*. 2004; 1: 89–96 [Izmerov N.F., Sivochalova O.V. Okhrana reproductivnogo zdorov'ya rabotnikov. Osnovnyye terminy i ponyatiya: Glossarii. *Byull. Nauchnogo Soveta: Mediko-ekologicheskie problemy*. 2004; 1: 89–96 (in Russ.)].

18. Phillips K. Human exposure to endocrine disrupters and semen quality. *J Toxicol Environ Health*. 2008; 3: 188–220. DOI: 10.1080/10937400701873472

19. Галимов Ш.Н., Амирова З.К., Галимова Э.Ф. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы. *Проблемы репродукции*. 2005; 2: 19–22 [Galimov Sh.N., Amirova Z.K., Galimova E.F. Spermatozoon's failure and technical pollution: the facts and the hypothesis. *Problemy reproduksii*. 2005; 2: 19–22 (in Russ.)].

20. Шепельская Н.Р., Проданчук Н.Г., Иванова Л.П. Современные методологические подходы к идентификации репродуктивной токсичности химических веществ. *Международный журнал экспериментального образования*. 2013; 10: 455 [Shepel'skaya N.R., Prodanchuk N.G., Ivanova L.P. Sovremennyye metodologicheskie podkhody k identifikatsii reproductivnoi toksichnosti khimicheskikh veshchestv. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2013; 10: 455 (in Russ.)].

21. Kumar S. et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health*. 2005; 47 (5): 424–30. DOI: 10.1539/joh.47.424

22. Lamb J. Toxicological review of male reproductive effects and trichloroethylene exposure: assessing the relevance to human male reproductive health. *Reprod Toxicol*. 2006; 22 (4): 557–63. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.07.001

23. Xia Y. Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to idiopathic male infertility. *Hum Reprod*. 2009; 24 (5): 1067–74. DOI: 10.1093/humrep/dep006

24. Маистренко В.Н. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей. М.: НИЭИ, 2004; 322 с. [Maistrenko V.N. Ekologo-analicheskii monitoring stoikikh organicheskikh zagryaznitel'ei. M.: NIEI, 2004; 322 s. (in Russ.)].

25. Allan C., Strauss B., McLachlan R. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res*. 2007; 19 (5): 448–57. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901552>

26. Чадаев В.Е., Козуб Н.И., Мироненко М.В. Мужское бесплодие: современные аспекты. *Международный медицинский журнал*. 2007; 13 (4): 79–82 [Chadaye V.E., Kozub N.I., Mironenko M.V. Male infertility: contemporary aspects. *International Medical Journal = Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2007; 13 (4): 79–82 (in Russ.)].

27. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Некоторые аспекты сексуальной дисфункции у мужчин. *Врачебное сословие*. 2006; 4: 20–22 [Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V. Nekotorye aspekty seksual'noi disfunktsii u muzhchin. *Vrachebnoe sosloviye*. 2006; 4: 20–22 (in Russ.)].

28. Величковский Б.Т. Социальный стресс трудовая мотивация и здоровье. *Бюлл ВШЦ СО РАМН*. 2006; 2 (40): 24–36 [Velichkovskiy B.T. Social stress working motivation and health. *Byull VSNtS SO RAMN*. 2005; 2 (40): 24–36 (in Russ.)].

29. Потемина Т.Е. Нарушение сперматогенеза в условиях стресса у самцов крыс. *Бюлл эксперим биологии и медицины*. 2008; 6: 645–7 [Potemina T.E. Impairment of spermatogenesis in male rats during stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008; 6: 645–7 (in Russ.)].

30. Кочетков А.Я. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения. Современные проблемы психиатрической эндокринологии. М., 2004; с. 235–47 [Kochetkov A.Ya. Depressiya i gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovaya sistema: novyye strategii izucheniya. *Sovremennyye problemy psikiatricheskoi endokrinologii*. M., 2004; s. 235–47 (in Russ.)].

31. Верткин А.Л., Наумов А.В., Калинин С.Ю. и др. Влияние тестостерона ундеканата на факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболическим синдромом. *Кардиоваск тер и профилакт*. 2008; 7 (5): 68–75 [Vertkin A.L., Naumov A.V., Morgunov L.Yu. et al. Testosterone undecanoate effects on cardiovascular risk factors in men with metabolic syndrome. *Kardiovask ter i profilakt*. 2008; 5: 68–75 (in Russ.)].

32. Кузьмина В.Е. Функциональное состояние мужских гонад и развитие стресс-реакции. *Вестн СамГУ. Естественнаучная серия*. 2007; 8 (58): 129–37 [Kuzmina V.E. A functional state of masculine gonads and development of the stress-reaction. *Vestn SamGU. Estestvennonauchnaya seriya*. 2007; 8 (58): 129–37 (in Russ.)].

33. Манфорт Р.С. Иммуноэндокринные взаимодействия. Физиология эндокринной системы. Под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. М.: Бином, 2008; с. 114–28 [Manfort R.S. Immunoendokrinnye vzaimodeistviya. *Fiziologiya endokrinnoi sistemy*. Pod red. Dzh. Griffina i S. Okhedy; per. s angl. M.: Binom, 2008; s. 114–28 (in Russ.)].

34. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009; 2: 51–6 [Bozhedomov V.A., Gromenko D.S., Ushakova I.V. et al. Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility. *Urologiya*. 2009; 2: 51–6 (in Russ.)].

## MALE REPRODUCTIVE HEALTH UNDER THE INFLUENCE OF A COMPLEX SET OF HARMFUL OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL FACTORS

V. Zaitsev; G. Tsepkova, Candidate of Medical Sciences; Yu. Goverdovsky, MD S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

*Reduced spermatogenic function in men can result from exposure to harmful occupational and environmental factors, as well as in the presence of any other diseases. Occupational and environmental factors that negatively affect the reproductive health of men are presented.*

**Key words:** reproductive health, men, spermatogenesis, erectile dysfunction, harmful occupational factors, environmental factors.

**For citation:** Zaitsev V., Tsepkova G., Goverdovsky Yu. Male reproductive health under the influence of a complex set of harmful occupational and environmental factors. *Vrach*. 2020; 31 (8): 45–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-07>