

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ, ІНЖЕНЕРІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЙ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ
Завідувач випускової кафедри
М.М.Барановський _____
«_____» _____ 2020 р.

ДИПЛОМНА РОБОТА
(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)
ВИПУСКНИКА ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТР
ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 162 «БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ»

Тема: «Роль імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя»

Виконавець: студентка ЕБ–206 М групи ФЕБІТ Нечипорчук Г.О. _____

Керівник: д.б.н., професор кафедри біотехнології Гаркава К.Г. _____

Консультант розділу «Охорона праці»: Павлиш В. Д. _____

Консультант розділу «Охорона навколишнього середовища»:
Рябчевський О. В. _____

Нормоконтролер: Дrajнікова А.В. _____

КИЇВ 2020

НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет екологічної безпеки, інженерії та технологій

Кафедра біотехнології

Спеціальністю: 162 «Біотехнології та біоінженерія»,

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

Барановський М.М. _____

«___» _____ 2020 р.

ЗАВДАННЯ

на виконання дипломної роботи

Нечипорчук Ганни Олександрівни

1. Тема дипломної роботи «Роль імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя» затверджена наказом ректора від «15 вересня» 2020 р. №1657/ст.

2. Термін виконання роботи: з 5 жовтня 2020 року по 31 грудня 2020 року

3. Зміст пояснювальної записки: РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ; РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ; РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ; РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ; РОЗДІЛ 5. ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА; ВИСНОВКИ; СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

4. Перелік обов'язкового ілюстративного матеріалу: 6 таблиць, 11 рисунків

5. Календарний план – графік

№	Завдання	Термін виконання	Підпис керівника
1	Пошук літературних джерел за темою дипломної роботи	10.10. – 30.10.2020	
2	Оброблення знайденого літературного матеріалу	31.10. – 15.11.2020	
3	Написання основної частини	16.11 –19.11.2020	
4	Написання висновків	25.12.2019	
5	Оформлення дипломної роботи	01.12. –09.12.2020	
6	Перевірка дипломної роботи керівником	15.12.2020	
7	Виправлення виявлених недоліків	16.12. –19.12.2020	
8	Захист дипломної роботи	22.12.2020	

6. Консультанти з окремих розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Охорона праці	Павлиш В.Д.		
Охорона навколишнього середовища	Рябчевський О.В.		

7. Дата видачі завдання: « ____ » _____ 20 __ р.

Керівник дипломної роботи: _____ Гаркава К. Г.
(підпис керівника)

Завдання прийняв до виконання: _____ Нечипорчук Г.О.
(підпис випускника)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної «Роль імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя»: 80 с. ,11 рисунків, 6 таблиць, 88 літературних джерела.

Мета роботи — вивчити вплив імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Об'єкт дослідження — визначення впливу імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Предмет дослідження — сім'яна рідина (еякулят).

Методи дослідження — аналітичні, мікробіологічні, фізіологічні, біохімічні.

Результати дипломної роботи можуть бути використані під час проведення наукових досліджень та в практичній діяльності фахівців — біологів та фахівців — біотехнологів.

ЧОЛОВІЧЕ БЕЗПЛІДДЯ, ІМУНОЛОГІЧНІ, ІНФЕКЦІЙНІ, ГЕНЕТИЧНІ
ФАКТОРИ, СПЕРМАТОЗОЇДИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ
ДОСЛІДЖЕНЬ: ЕЛЕКТРОННО — МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

АСАТ—антиспермальні антитіла

ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота

РНК — рибонуклеїнова кислота

IgA — імуноглобуліни класу А

IgM — імуноглобуліни класу М

IgG — імуноглобуліни класу G

ЗМІСТ

ЗАВДАННЯ.....	2
РЕФЕРАТ.....	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	5
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	10
1.1.Морфологія та ультраструктура сперматозоїда.....	10
1.2.Класифікація чоловічого безпліддя.....	19
1.3. Роль імунологічних факторів в розвитку чоловічого безпліддя.....	21
1.3.1.Антигени сперматозоїдів.....	22
1.3.2. Антиспермальні антитіла (АСАТ).....	24
1.3.3. Цитокіни.....	27
1.4. Роль інфекційних факторів в розвитку чоловічого безпліддя.....	28
1.5. Роль генетичних факторів в розвитку чоловічого безпліддя.....	31
1.6. Вплив факторів навколишнього середовища репродуктивну систему чоловіків.....	33
1.7. Висновки до розділу.....	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1. Спермограма.....	41
2.2. Електронно—мікроскопічне дослідження сперматозоїдів.....	43
2.3. Діагностика уrogenітальних інфекцій.....	44
2.3.1. Бактеріологічне дослідження еякуляту.....	44
2.3.2. Діагностика уrogenітальних інфекцій методом полімеразної ланцюгової реакції.....	44
2.4. Імунологічне дослідження.....	45
2.5. Висновки до розділу.....	46
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ.....	47
3.1. Аналіз наявності бактеріоспермії.....	47

3.2. Аналіз наявності антиспермальних антитіл.....	49
3.3. Аналіз хромосомних патологій.....	53
3.4. Висновки до розділу.....	54
РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ.....	55
4.1. Небезпечні та шкідливі виробничі фактори в лабораторії при визначенні впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя.....	55
4.2. Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів в лабораторії при визначенні впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя.....	57
4.2.1. Розрахунок загальнообмінної вентиляції для нормалізації температури робочого приміщення — медичної лабораторії «СІНЛАБ УКРАЇНА.....	60
4.3. Забезпечення пожежної та вибухової безпеки в лабораторії під час дослідження визначення впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя.....	62
4.4. Висновки до розділу.....	65
РОЗДІЛ 5. ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА.....	66
ВИСНОВКИ.....	71
СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	72

ВСТУП

Актуальність. Безплідний шлюб залишається однією з найважливіших соціальних і медичних проблем.

Обстеження чоловіків характеризується набагато меншим ризиком для здоров'я, так як не вимагає застосування інвазивних процедур і може бути виконано в більш короткі терміни. Але навіть за цих умов причина чоловічого безпліддя при обстеженні в спеціалізованих клініках буває не встановлена в 25% випадків.

Аналіз великої кількості спермограм донорів сперми різних країн, показав зміну наступних показників:

- зниження середньої концентрації сперматозоїдів в 1 мл еякуляту;
- зменшення об'єму еякуляту;
- зменшення вмісту рухомих сперматозоїдів;
- зменшення частки морфологічно нормальних статевих клітин.

Причини, які ведуть до зниження якості сперми, різноманітні. За даними різних авторів вважається, що інфекційно—запальні захворювання уrogenітального тракту, ендокринні розлади, імунологічне безпліддя, варикоцеле, наркоманія, куріння і алкоголізм, фактори способу життя і стан здоров'я надають несприятливий вплив на чоловічу репродуктивну систему.

Широко поширена думка, що для оцінки фертильності чоловіків досить дослідження еякуляту. Безумовно, спермограма, що включає в себе оцінку концентрації, рухливості і морфології сперматозоїдів, є обов'язковою в діагностиці порушень репродуктивної функції чоловіка. Але діагноз «безпліддя» не може бути виставлений тільки на підставі аналізу сперми, оскільки спермограма є складною лабораторною процедурою, і на її результат можуть впливати різні чинники.

Патологічні зміни сперми, в більшості випадків, є неспецифічними і не дають розуміння ні типу безпліддя, ні його причини, а тільки вказують на наявність певних відхилень в показниках, що вимагає подальшого обстеження пацієнта.

У порівнянні з досягнутими успіхами в лікуванні жіночого безпліддя терапія чоловічого безпліддя залишається малоефективною. Тому, дослідження в області

етіології та патогенезу, діагностики та лікування чоловічого безпліддя актуальні і пріоритетні. Передбачається, що різні, в тому числі і невідомі при ідіопатичною формі безпліддя, етіологічні фактори ініціюють подібні патологічні процеси, які призводять до зміни якості сперматозоїдів.

Мета дипломної роботи — вивчити вплив імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Завдання:

1. Оцінити важливість імунологічних чинників (антиспермальні антитіла, баланс прозапальних і протизапальних цитокінів) у розвитку безпліддя.
2. Визначити роль патогенної і умовно—патогенної мікрофлори у розвитку чоловічого безпліддя.
3. Оцінити частоту хромосомних порушень у чоловіків з порушенням рухливості сперматозоїдів.

Об'єкт дослідження — визначення впливу імунологічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Предмет дослідження — сім'яна рідина (еякулят).

Методи дослідження — аналітичні, мікробіологічні, фізіологічні, біохімічні.

Результати дипломної роботи можуть бути використані під час проведення наукових досліджень та в практичній діяльності фахівців — біологів та фахівців — біотехнологів.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Морфологія і ультраструктура сперматозоїдів

Незважаючи на різноманіття причин порушення репродуктивної функції чоловіків, аналіз еякуляту є основним серед усіх методів лабораторно—інструментального дослідження, що використовуються для визначення функціонального стану статевих залоз і фертильності чоловіків. Аналіз еякуляту став більш розгорнутим і надає лікареві репродуктологу важливу клінічну інформацію про сперматогенез і функціональну структуру сперматозоїдів [1].

Сперматозоїд — вузькоспеціалізована клітина і всі його органели призначені для виконання функції запліднення. Головка нормального, морфологічно зрілого сперматозоїда складається з ядра з погано помітною ядерною оболонкою і гомогенною, щільно упакованою, гіаліноподібною масою хроматину, в якій окремі гранули і фібрили не виявляються. Ущільнення хроматину важливі для сперматозоїда, як рухомого носія геному і необхідної для успішної передачі генетичного матеріалу при заплідненні [2].

Акросома розташована на передньому кінці голівки сперматозоїда. Вона формується під час сперматогенезу і є похідним апарату Гольджі. До складу мембран акросоми входить білок акрозин. Акросома зрілого сперматозоїда займає 2/3 голівки (40—70% її площі) і щільно прилягає до ядерної мембрани, залишаючи лише невелику постакросомальну зону [2].

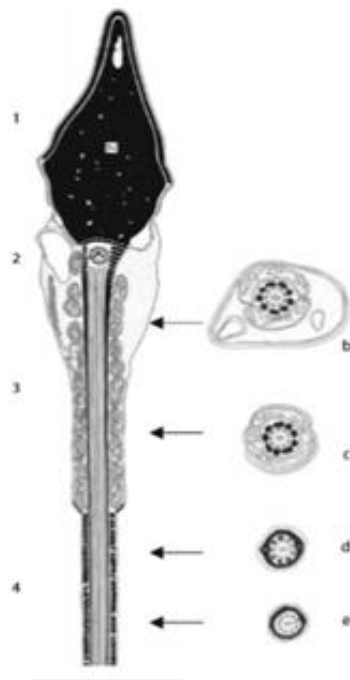


Рис. 1.1. Схематичне зображення людського сперматозоїда
 Поздовжній розріз показує: 1 — головку з акросомою; 2 — шийка;
 3 — тіло; 4 — джгутик; 5 — кінець джгутика;
 Поперечний розріз *b, c* — шийка і тіло; *d, e* — джгутик

Акросома містить гідролітичні ферменти, що розщеплюють оболонку яйцеклітини. Розмір і форма акросоми особливо важливі для взаємодії сперматозоїда з овоцитами так як це забезпечує формування «правильної» зони *pellucida*, необхідної для закріплення сперматозоїда в яйцеклітині [2].

Шийка сперматозоїда має складну будову. Вона включає в себе центріольний комплекс, що складається з двох центріолей, який спільно з аксонемою формують ділянку, що з'єднує головку сперматозоїда і джгутик [3].

У процесі сперматогенезу джгутик утворюється з центріольного комплексу, який наближається до ядра і приєднує його до хвостового полюса, забезпечуючи вирівнювання джгутика з поздовжньою віссю головки [3].

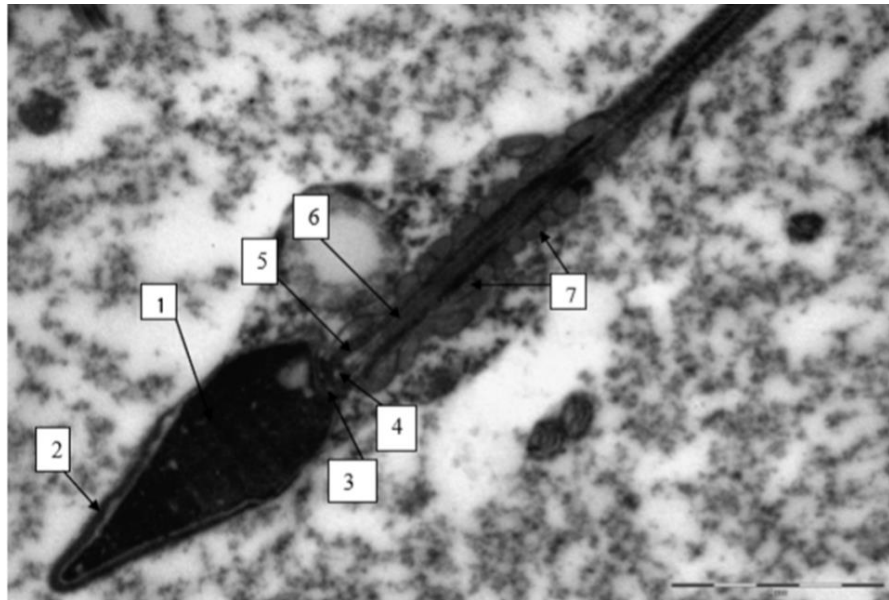


Рис. 1.2. Ультраструктура сперматозоїда

1 — хроматин; 2 — акросома; 3 — базальна пластинка; 4 — центріоль;
 5 — сегментовані стовбці; 6 — аксонема;
 7 — мітохондрії (Збільшення $\times 11\ 000$)



Рис.1.3. Ультраструктура головки сперматозоїда

1 — акросома; 2 — постакрсомальна пластинка; 3 — гомогенний
 гіаліноподібний хроматин; 4 — ядерна мембрана (Збільшення $\times 18\ 000$)

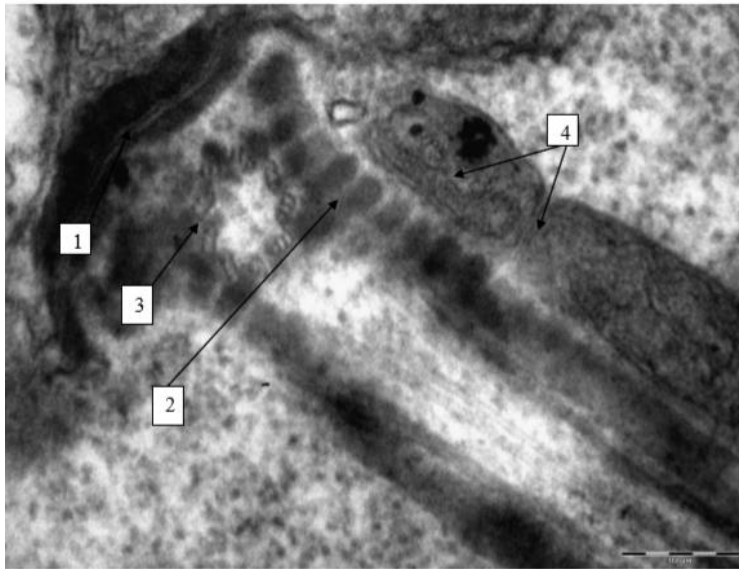


Рис.1.4. Ультраструктура шийки сперматозоїда

1 — базальна пластинка; 2 — сегментованні стовбці; 3 — центріоль, що складається з 9 триплетів ; 4 — мітохондрії (Збільшення $\times 71\ 000$)

Центріолі — дуже дрібні органели. Вони мають унікальну структуру, представлену дев'ятьма триплетами. Центріоля бере участь в організації цитоскелету, встановлює полярність клітини, керує клітинним поділом, в тому числі і в сперматозоїдах [2].

В джгутику сперматозоїда виділяють три відділи: основний, середній і кінцевий. Аксонема — основний елемент джгутика. Вона являє собою циліндр, що складається з дев'яти пар мікротрубочок по периферії і однієї пари мікротрубочок в центрі, утворених за універсальною схемою, характерною для джгутиків клітин еукаріотичних організмів. Периферичні дуплети з'єднані між собою денейновими ручками, що складаються з структурного білка денейна і активної АТФ—азой, яка використовує АТФ як джерело енергії для здійснення руху [1].

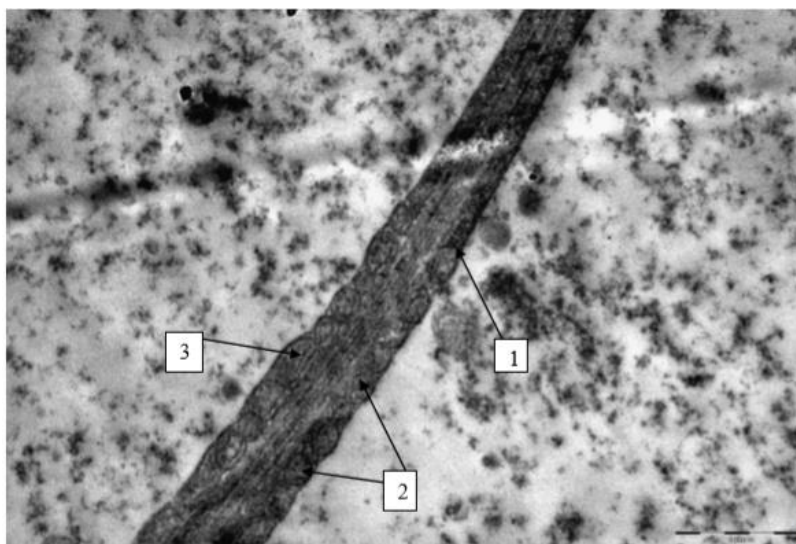


Рис.1.5. Фрагмент джгутика сперматозоїда

1— границя між середнім та основним відділом; 2 — спіральна упаковка мітохондрій навколо аксонем; 3 — кристи в мітохондріях (Збільшення $\times 14\ 000$)

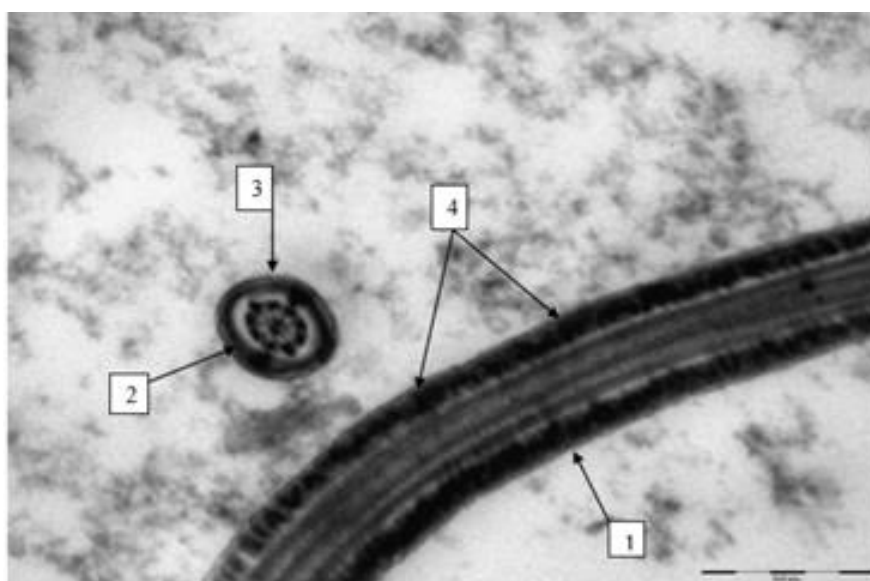


Рис.1.6. Основний відділ джгутика сперматозоїда

1— поздовжній зріз; 2 — поперечний зріз ; 3 — аксонема, оточена волокнистою оболонкою ; 4 — фіброзна оболонка (Збільшення $\times 36\ 000$)

Аксонема розташована по всій довжині джгутика. В середньому відділі аксонема джгутика оточена шаром з дев'яти додаткових фібрил, назовні від яких розташовані мітохондрії. Мембрана мітохондрій двоконтурна, Кристи добре візуалізуються, мітохондріальний матрикс гомогенного виду. Волокниста впадина — унікальна цитоскелетна структура, що оточує аксони. Вона складається з двох поздовжніх стовпчиків, пов'язаних напівкružними ребрами. Вважають, що ця структура впливає на ступінь гнучкості джгутика [4].

В основному відділі джгутика аксонів оточує фіброзний шар, а в кінцевому відділі залишається тільки аксонема, оточена цитоплазматичною мембраною.

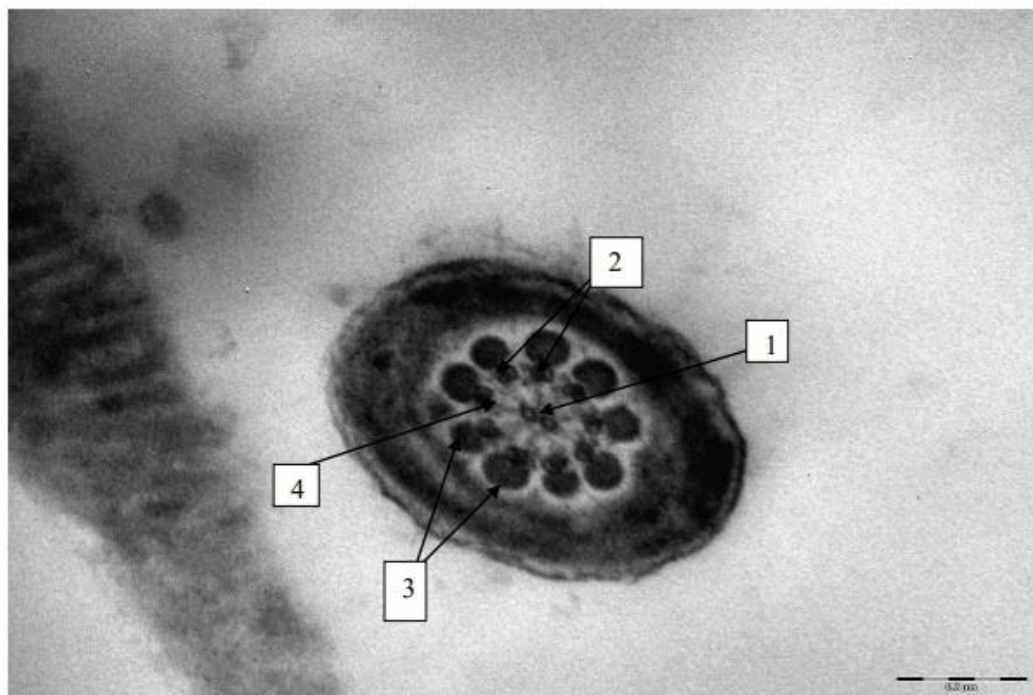


Рис.1.7. Поперечний зріз джгутика на границі середнього і основного відділу
1 — центральна пара дуплетів; 2 — 9 периферична пара дуплетів;
3 — додаткові плотні фібрили; 4 — радіальні спиці (Збільшення x 56 000)

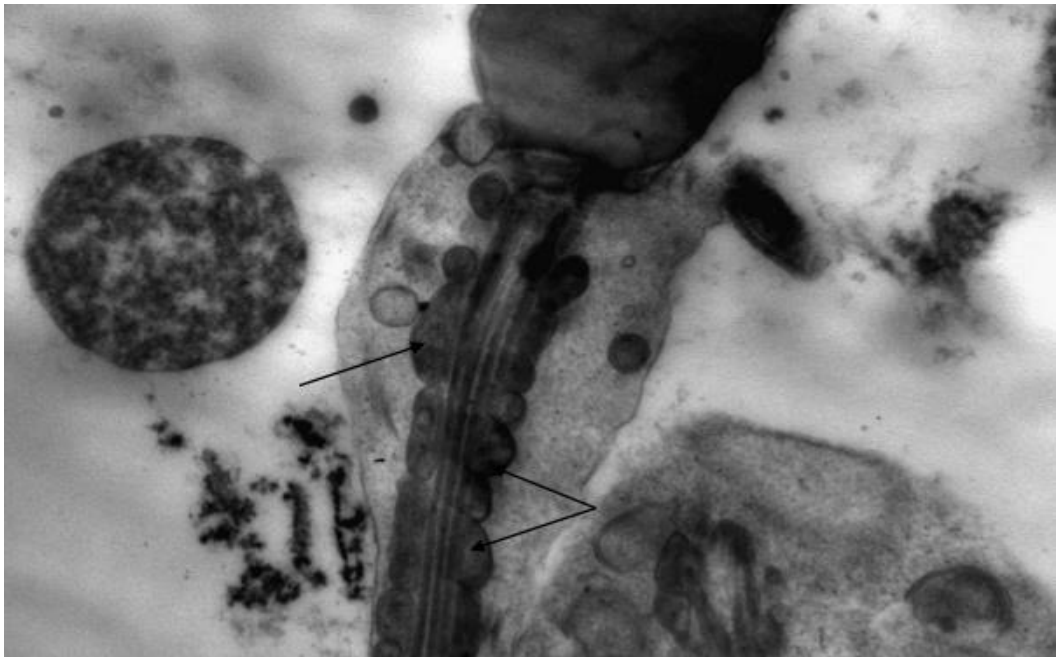


Рис.1.8. Продольний зріз через середній відділ джгутика
Незначне набухання мітохондрій (показано стрілками) спіральна упаковка не порушена (x 14 000)

Метод електронної мікроскопії дозволяє визначати характер компактизації хроматину в ядрі сперматозоїдів. Аномальна конденсація хроматину сперматозоїдів виражається в наявності грубогранулярних і фібрилярних компонентів нуклеоплазми. Для таких ядер вживається термін «незрілий хроматин». Відзначено, що у чоловіків, які страждають на безпліддя, частіше зустрічаються сперматозоїди з патологічним, низько конденсованим хроматином [5].

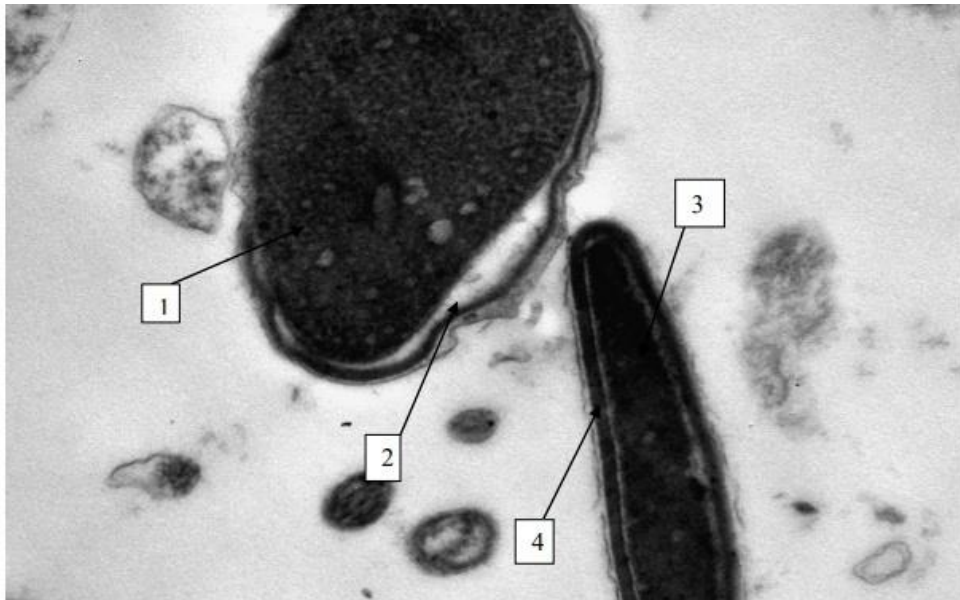


Рис.1.9. Головка сперматозоїда

1 — гранулярний, неконденсований хроматин; 2 — хвилястість акросоми з невеликим розширенням постакросомальної зони; 3 — гіаліноподібний хроматин; 4 — нормальна структура акросоми (Збільшення x 18 000)

Порушення компактизації хроматину може бути обумовлено недоліком білків—протамінів, до складу яких входить цистеїн, стабілізуючий нуклеопротейдний комплекс, а також протаміни, що містять велику кількість позитивно заряджених амінокислот, які сприяють конденсації ДНК, оскільки ДНК має негативний заряд [6].

У ряді робіт вказується, що недостатня конденсація хроматину корелює з наявністю в ядрі сперматозоїда хромосомних аберацій. Тому оцінка стану хроматину важлива при виборі репродуктивних технологій, так як високий ризик передачі і закріплення в потомстві хромосомних аномалій [6].

Незрілість хроматину може бути обумовлена запальними захворюваннями уrogenітального тракту, варикоцеле, а також впливом різних хімічних та фізичних факторів. В основі цих впливів лежить оксидантний стрес, що призводить до фрагментації ДНК, вимикання механізмів її репарації і, відповідно, втрата геномної цілісності. При цьому, найчастіше, аномальний хроматин виявляється в

сперматозоїдах з нормальною морфологією. Така патологія не є генетично обумовленою і коригується терапевтичними методами [7].

Для оцінки змін акросоми використовуються різні види функціональних тестів, спеціальних фарбувань і електронна мікроскопія. Ультраструктурні зміни будови акросоми діагностують в еякуляті з негативними функціональними тестами, при цьому, не завжди відзначається погіршення параметрів спермограми. Електронно—мікроскопічним методом можна виявити такі дефекти акросоми, що не визначаються при світловій мікроскопії: деформація акросоми, відходження її від ядра, дуплікація акросоми, наявність внутрішньо акросомних вакуолей, гіпоплазію і агенезія акросоми [8].

Агенезія акросоми призводить до абсолютного безпліддя, оскільки такі сперматозоїди не здатні прикріплюватися до мембрани овоциту. При використанні репродуктивних технологій важливо правильно оцінити ступінь ризику передачі генетичного дефекту потомству, так як відзначено наростання кількості анеуплоїдій у пацієнтів з глобулозооспермією і агенезією акросоми [8].

З патологічних дефектів шийки можна відзначити порушення зв'язку між шийкою і голівкою сперматозоїда, що приводить до утворення ацефалічних сперматозоїдів. Такий дефект сперматозоїдів утворюється в результаті порушення міграції центріолі до хвостового полюса ядра в процесі сперматогенезу.

Морфологічно дефект проявляється джгутиками без головки. Пацієнти безплідні, і навіть, якщо в результаті застосування репродуктивних технологій відбувається запліднення, подальший розвиток зиготи неможливо через порушення центріолярного комплексу [8].

Якісні зміни мітохондрій — набухання крист, просвітлення мітохондріального матриксу можуть бути генетично зумовленими і пов'язані з порушенням синтезу АТФ. Але найбільш часто вони пов'язані з інфекційним процесом уrogenітального тракту, з впливом несприятливих чинників навколишнього середовища, прийомом лікарських препаратів. Такі зміни, як правило, носять оборотний характер. Мітохондрії мають автономні ДНК. Кожна точкова мутація, викликана дією вільних радикалів, може порушити синтез АТФ, яка на ранніх стадіях сперматогенезу

необхідна для біосинтезу структурних білків, а в зрілих сперматозоїдах — для руху: саме тому пошкодження мітохондрій призводить до зниження рухливості сперматозоїдів [9].

Часткова або повна відсутність мітохондрій є рідкісною патологією сперматозоїдів, генетична причина яких включає два варіанти. У першому випадку мітохондрії відсутні навколо аксонема і середній відділ виглядає тонким, що призводить до важкої астенозооспермії. У другому випадку порушена спіральна упаковка мітохондрій. Така патологія розглядається як варіант дисплазії фіброзного шару [9].

Рухливість сперматозоїдів — важливий момент в процесі запліднення. Сперматозоїди з дефектами будови аксонем не можуть просуватися по жіночих статевих шляхах, але збережена акросомна реакція і здатність проникати всередину овоциту уможливує їх участь в заплідненні. Застосування репродуктивних технологій дозволяє досягти настання вагітності, але в цих випадках пацієнт повинен бути попереджений про можливий спадкуванні аномалій потомства [2].

Частина цитоплазми з мітохондріями і ділянками надлишкової ядерної мембрани зміщується в хвостовому напрямку і займає всю шийку сперматозоїда або у вигляді великої цитоплазматичної краплі локалізується в області нижньої частини головки сперматозоїда і середній частині джгутика, при цьому істотно обмежуючи його рухливість [10].

Таким чином, використовуючи метод електронної мікроскопії, можна виявити тип ультраструктурних змін і визначити вибір подальшої репродуктивної тактики для безплідної пари.

1.2. Класифікація чоловічого безпліддя

Найбільш частими причинами чоловічого безпліддя є: хронічні простатити — 40,6%, варикоцеле — 8,3—21,8%, епідидиміт — 10,5%, обтураційна аспермія — 6—10%, крипторхізм — 4—5% [11].

Основні причини чоловічого безпліддя наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Основні причини чоловічого безпліддя

Основні причини	Значення у відсотках
Нервово — психічний фактор	0,05%
Вроджені та генетичні причини	4—5%
Інфекційно—токсичний фактор	8,5—36%
Екзогенні інтоксикації	2—3%
Фізичні фактори	1—3%
Хімічні мутагени	1—3%

1. Нервово—психічний фактор: важка психічна травма, струс головного мозку, підгострі й гострі нейроінфекції, травма спинного мозку, пошкодження вегетативної нервової системи, пошкодження *n.ileoinguinalis* при видаленні грижі призводить до атрофії яєчка, вторинна невротизація.

2. Вроджені та генетичні причини: синдром *DelCastillo*, синдром Клайнфельтера, синдром анорхізму та інші форми вродженого гіпогонадізму.

3. Інфекційно — токсичний фактор.

4. Екзогенні інтоксикації, що спричинюються наступними речовинами та їх сполуками: бензолом, гранозаном, органічними пероксидами, промисловим димом, вихлопними газами, сполуками кадмію, етиленгліколем, вуглекислим дисульфідом (побутові розчинники), наркотичними газами, NO та ін.

5. Лікарські препарати, які здатні порушувати фертильність.

6. Звичні інтоксикації: алкоголь, тютюн, наркотики.

7. Аліментарний фактор, недостатньо повноцінне харчування, голодування повне і часткове, вітамінна недостатність (А, С, D, Е, Р, В та ін.), недостатність незамінних амінокислот: аргініну (тівортін), триптофану, лізину, метіоніну, лейцину та ін.

8. Фізичні фактори: іонізуюче випромінювання, гамма випромінювання, променеві та радіонуклідні дослідження, ураження струмом високої частоти.

9. Хімічні мутагени: вражають генетичний апарат клітин сперматогенезу. Ураження генетичного апарату зрілих сперматозоїдів може спричинити хромосомні хвороби у потомства.

10. Порушення функції ендокринних залоз (ендокринопатії): щитоподібної, підшлункової залози, епіфіза, гіпофіза, надниркових залоз.

11. Захворювання внутрішніх органів, що приймають участь в активному метаболізмі андрогенів: печінка, нирки, кишечник, легені, шкіра, передміхурова залоза.

12. Вплив високої і низької температури [12].

1.3. Роль імунологічних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Імунологічна форма безпліддя виділена в окрему нозологію. Імунна система відіграє важливу роль в репродукції людини, а зміна імунного гомеостазу може порушити нормальний репродуктивний процес і привести до безпліддя. Аутоімунні порушення в чоловічому організмі можливі при будь—якому захворюванні або пошкодженні (травми, запалення) будь—якого з органів сечостатевої системи. Встановлено, що запальний процес, який зумовив аутоімунні порушення, може бути вилікуваний, але самі аутоімунні процеси купірувати не вдається і вони продовжують залишатися причиною порушення фертильності [13].

Антиспермальні антитіла, які виявляються в крові або рідинах репродуктивного тракту, виступає одним з імунологічних факторів безпліддя. За своєю природою АСАТ бувають аглютининами або іммобілізинами, що обумовлює характер їх взаємодії зі сперматозоїдами. У першому випадку рухливість сперматозоїдів обмежується в результаті їх склеювання, у другому — відбувається руйнування сперматозоїдів в присутності комплементу. У підсумку обидва ці процеси призводять до порушення запліднення. Крім того, АСАТ можуть

перешкоджати взаємодії гамет через блокування поверхневих рецепторів [13, 14].

Передбачається, що імунологічне безпліддя — це наслідок комбінованої дії багатьох АСАТ, що перешкоджає взаємодії сперматозоїда з яйцеклітиною, порушує процес імплантації зиготи або затримує ембріональний розвиток. АСАТ виробляються як у жінок у відповідь на чужорідні антигени сперми партнера і частіше бувають іммобілізинами, так і у чоловіків до власних сперматозоїдів і частіше бувають аглютининами. АСАТ виявляються у 9—36% безплідних пар, у той час як у пар, які мають дітей, кількість випадків виявлення АСАТ склало з 0,9—4% [14].

1.3.1. Антигени сперматозоїдів

Спектр антигенів сперматозоїдів дуже широкий. Сперматозоїди містять тільки їм властиві антигени (аутоантигени), антигени, спільні з щитовидною залозою, селезінкою, печінкою, легенями, нирками (аллоантигени) і антигени, однакові у представників різних видів (ксеноантигени) [14]. Найбільш докладно вивчені спермальні антигени YWK—II, BE—20, r SMP—B, 55—63, BS—YI, HED—2, асоційовані з безпліддям.

Кожен з цих антигенів синтезується різними клітинами репродуктивного тракту (статевими, клітинами епітелію придатка яєчка і клітинами Сертолі) і відрізняється від інших за структурою [15].

Антиген YWK—II локалізований в екваторіальному секторі головки сперматозоїда; впливає на внутрішньоклітинний цАМФ—залежний шлях передачі сигналу і фосфорилування білків в сперматозоїдах, таким чином, регулюючи їх рухливість і забезпечуючи капацитації. Порушення фертильності анти—YWK—II — антитіла викликають різними механізмами: вони здатні аглютинувати сперматозоїди, перешкоджати взаємодії сперматозоїдів з яйцеклітиною і затримувати ріст і розвиток зигот або ембріонів [15].

Білок BE—20 синтезується клітинами придатка яєчка. При проходженні сперматозоїдів через просвіт придатка він обволікає оболонку сперматозоїдів, завдяки чому сперматозоїди набувають рухливість і здатність до запліднення. Структурно білок BE—20 відноситься до сімейства позаклітинних інгібіторів протеаз і може підтримувати цілісність акросоми і попереджати її передчасний або спонтанний лізис. Отже, антитіла до білку BE—20 можуть інактивувати інгібітори протеаз, тим самим порушуючи дозрівання сперматозоїдів, ініціювати передчасний лізис акросомипротеазами, приводячи до втрати сперматозоїдами своїх запліднюючих властивостей [15].

Білок rSMP—B є специфічним фактором, необхідним для індукції синтезу спеціалізованих структурних і функціональних компонентів для формування хвостової області. Джгутик формується в статевих клітинах на стадії сперматиди і є унікальною клітинною структурою сперматозоїда [15].

Антиген BS—17 локалізований в акросомальній області. Антитіла до нього мають виражену аглютинуючу здатність, блокують здатність сперматозоїдів проникати в яйцеклітину, але не впливають на прикріплення сперматозоїдів до поверхні яйцеклітини або на їх рухливість.

Антиген EP—20 є глікопротеїном, продукується клітинами Сертолі. Цей антиген бере участь в регуляції структурних змін і біохімічних модифікацій, пов'язаних з експресією специфічних генів, необхідних для дозрівання сперматозоїдів. Антитіла до антигену EP—20 аглютинують і іммобілізують сперматозоїди, перешкоджають проникненню сперматозоїда в яйцеклітину.

В останні роки виявлено ще кілька антигенів сперми, зазвичай не володіють аглютинуючою активністю, але мають значення при імунологічному безплідді. Частина з них секретується ацинарними клітинами перед міхурової залози (простасоми) і потрапляє в спермальную рідину під час еякуляції. Прикріплюючись до сперматозоїдів, простасоми виконують роль антигенів, викликаючи утворення АСАТ [13].

Скаферрін виробляється в насінних бульбашках яєчка і абсорбується на епідідимальних сперматозоїдах, виконуючи захисну функцію сперматозоїдів під час

міграції в жіночому репродуктивному тракті. Вважають, що протективний ефект пов'язаний з його схожістю з антигенами цервікального слизу і внутрішньо маткового середовища («антигенна мімікрія» сперматозоїдів) [13].

Капацитація — процес втрати сперматозоїдами цього антигену в жіночому статевому тракті, що є необхідною умовою для запліднення.

В даний час відомо близько 40 антигенів еякулята чоловіків, здатних викликати утворення антитіл. Крім того, антигени насінневої плазми можуть бути істотно модифіковані бактеріями. Всі антигени здатні викликати аутоімунітет, що приводить до безпліддя [13].

1.3.2. Антиспермальні антитіла (АСАТ)

АСАТ відносяться до JgG або JgM і їх взаємодія з сперматозоїдами залежить від присутності комплементу (сперматозоїди спочатку втрачають рухливість, а потім гинуть). АСАТ утворюються в різних відділах репродуктивного тракту чоловіків (яєчка, придаток яєчка, сім'явиносні протоки) і можуть бути спрямовані проти різних частин сперматозоїда (головка, джгутик, середня частина або їх комбінація) [16].

Титрування антиспермальних сироваток показало, що антитіла в титрах до 1:32 не перешкоджають фертильності, але в більш високій концентрації антитіла можуть стати причиною безпліддя. Більшість імунних сироваток з титрами антитіл вище 1:32 містило JgG, чверть з них — JgM, і лише в окремих сироватках присутні JgA [16].

До початку періоду статевого дозрівання хлопчиків сперма не утворюється в організмі і її специфічні антигени розпізнаються імунною системою як «свої». Проте, сперматозоїди не атакуються імунною системою, оскільки захищені гематотестикулярним бар'єром, локалізованим між насінневими каналцями і кровоносними судинами, від контактів з імуннокомпетентними клітинами. Гематотестикулярний бар'єр захищає клітини яєчка від попадання імунних клітин в

насінні каналці. Однак, невелика кількість сперматозоїдів може виходити за межі цього бар'єру і потрапляти в кров, тим самим запускаючи імунну відповідь [17].

Існують імунологічні механізми захисту:

— імунологічна толерантність, обумовлена низьким порогом проникнення спермальної антигенів;

— імуномодуляторні механізми всередині яєчок: клітинні (макрофаги, супресорні клітини) і гуморальні (стероїди), які можуть запобігати активацію імунологічного розпізнавання;

— периферична імуномодуляція яєчок: Т супресори в придатку яєчка і імуносупресивна активність сперми (в спермі виділений компонент, який називається «імуноглобулін зв'язуючий фактор», який, як передбачається, знижує активність В—лімфоцитів і Т—хелперів, таким чином запобігаючи продукцію АСАТ в репродуктивному тракті). Існує думка, що проникнення невеликого числа спермальної антигенів через гематотестикулярний бар'єр недостатньо для формування аутоімунітета і має фізіологічне значення (індукція імунологічної толерантності до антигенів гамет) [17].

Порушення гематотестикулярного бар'єру, такі як травма, інфекція, варикоцеле або оперативні втручання можуть сприяти проникненню циркулюючих імунних клітин в чоловічій репродуктивний тракт і підвищувати вразливість сперми для імунної системи. Коли це відбувається, супресорна активність Т—клітин пригнічується, або антигени репродуктивного тракту потрапляють через вивідні канали в мережу яєчка. Антигени фагоцитуються макрофагами, які переносять їх в регіональні лімфатичні вузли. Очевидно, що аутоімунні реакції до сперми і її компонентів формуються тільки тоді, коли має місце розлад імунорегуляторних механізмів або їх генетичне ослаблення, а також механічне порушення фізіологічних бар'єрів [18].

Аутоімунітет до антигенів сперми здійснюється безпосереднім цитотоксичним впливом антитіл на сперматозоїди. Найбільш вивченими є такі механізми. По—перше, це зниження рухливості сперматозоїдів, порушення їх функціональної активності, блокада їх проникнення в церві кального слизу. АСАТ фіксуються на

різних ділянках мембрани сперматозоїдів, чинять гальмівний вплив на них, обмежуючи їх рухливість в репродуктивному тракті чоловіків і жінок. АСАТ можуть бути причиною аглютинації і іммобілізації сперматозоїдів [18].

По—друге, АСАТ можуть впливати на взаємодію сперматозоїда і яйцеклітини, перешкоджаючи проникненню сперматозоїдів в блискучу оболонку яйцеклітини шляхом придушення акросомальної реакції [19,20].

Особливо активна продукція антитіл до сперматозоїдів спостерігається у осіб, які зазнали вазектомії. Утворені антитіла в більшості випадків є спермаглютинінами, рідше іммобілізінами, циркулюють в крові і знижують здатність сперматозоїдів пересуватися в цервікальному слизі і пенетрувати яйцеклітину [10].

Крім антитіл, що циркулюють в кровотоці, антиспермальні антитіла у чоловіків присутні і в спермі. Тут виявлені антитіла класів JgG, JgA і JgE, а великі молекули JgM в неї з крові не потрапляють. Оскільки АСАТ відсутні в просвітах звивистих каналців і мережі яєчка, вони проникають в насінну рідину нижче сім'явивідного протоку. Поява JgG і JgA в еякуляті зазвичай пов'язане з різким зростанням їх концентрації в крові. Різке підвищення рівня антиспермальних JgA свідчить про його локальну продукцію головним чином в області простати. Секрет передміхурової залози містить JgG і JgA, що не виявляючись у вільному стані, можуть міцно зв'язуватися зі сперматозоїдами [21].

Локальні антитіла мають прямий цитотоксичний вплив на сперматозоїди і активно беруть участь у формуванні аутоімунітету, що призводить до порушення сперматогенезу .

З огляду на той факт, що АСАТ можуть утворюватися як у чоловіків, так і у жінок, необхідно обстежити обох партнерів з метою виявлення імунологічної причини безпліддя, особливо в тих випадках, коли інших причин безпліддя не встановлено [21].

1.3.3. Цитокіни

Останнім часом активно досліджується роль цитокінів в розвитку чоловічого безпліддя, оскільки в регуляції сперматогенезу задіяні не тільки ендокринні, але і аутокринні і паракринні механізми. Хоча гормональні сигнали обов'язкові для успішного сперматогенезу, велика кількість даних свідчать про участь в цьому процесі таких пептидів як цитокіни [10].

Цитокіни відіграють важливу роль в міжклітинних комунікаціях. В еякуляті міститься велика кількість цитокінів, причому концентрація деяких з них значно перевищує концентрацію їх в сироватці крові (IL—6, IL—8), що вказує на їх потенційну роль в регуляції чоловічої фертильності. Це дозволяє припустити, що цитокіни впливають на сперматогенез, оскільки вони секретуються клітинами Лейдіга (IL—1, IL—6, IFN— γ), клітинами Сертолі (IL—1a, IL—6, IFN— γ), клітинами епідіміса, а рецептори до цитокінів визначаються на мембранах чоловічих статевих клітин різного ступеня диференціювання і, в тому числі, на поверхні зрілих сперматозоїдів. Зазначені цитокіни виконують в яечку ряд функцій: регулюють сперматогенез, диференціювання зародкових клітин, синтез протеїнів клітинами Лейдіга, стероїдогенез [10].

Цитокіни виконують різноманітні функції в еякуляті, беручи участь в регуляції сперматогенезу та стероїдогенеза, забезпечуючи взаємодію між клітинами Сертолі ізародковими клітинами для полегшення переміщення зародкових клітин через епітелій сім'яних каналців під час їх диференціювання. IL—1 є плейотропним цитокіном і присутній в яечках для підтримки гомеостазу. Він впливає на проліферацію зародкових клітин, здійснює контроль секреції гонадотропінів і тестостерону в яечках [22].

Відомо, що IL—6 забезпечує параметри рухливості, активує акросомальну реакцію, збільшує швидкість і лінійність руху сперматозоїдів. Передбачається, що не тільки локально синтезовані цитокіни, а й цитокіни із загального судинного русла здатні виявляти свої ефекти на тестикулярному рівні. Про це свідчать факти

активної участі цитокінів у формуванні гамет і регуляції сперматогенезу, а також їхнього внеску в імуносупресію насінневої плазми.

Проте, питання про значимість визначення рівня цитокінів в діагностиці чоловічого безпліддя залишається спірним. Ряд авторів вважають, що цитокіни можуть бути залучені в регуляцію сперматогенезу шляхом прямого або опосередкованого дії на сперматозоїди. Інші дотримуються думки, що визначення рівня цитокінів не дає інформації про стан чоловічого репродуктивного тракту [10,21].

1.4. Роль інфекційних факторів в розвитку чоловічого безпліддя

Однією з причин зниження чоловічої фертильності є урогенітальні інфекції. У урогенітальному тракті чоловіків і жінок присутня величезна кількість мікроорганізмів [23].

До патогенних мікроорганізмів відносяться *Chlamydia trachomatis* і *Mycoplasma genitalium*, а *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum / parvum* входять у велику групу умовно—патогенних мікроорганізмів, які викликають захворювання за певних умов (ослаблення локального імунітету). Маючи дрібні розміри, вони важкі для діагностики, але на сучасному етапі їх виявлення включено до протоколу обстеження пацієнта при безплідді [23].

Тривале персистування в урогенітальному тракті, вони можуть не викликати ніяких клінічних проявів, а уповільнене запалення має тенденцію до поширенню і розвитку не тільки уретриту але і простатиту, епідидиміту, орхіту. Хронічне запалення урогенітального тракту призводить до порушення його прохідності, а запалення в передміхуровій залозі і насінних бульбашках викликає зміна фізико—хімічних властивостей їх секрету, обумовлюючи зниження активності сперматозоїдів [23].

Вражаючи сперматогенний епітелій, ці мікроорганізми викликають появу великої кількості аномальних, патологічно змінених форм сперматозоїдів з порушеною рухливістю. Потрапляючи в еякулят, дані збудники можуть порушувати

рухливість сперматозоїдів за допомогою вироблення активних форм кисню, які ушкоджують мітохондрії, а також призводять до перекисного окислення ліпідів мембран. [24].

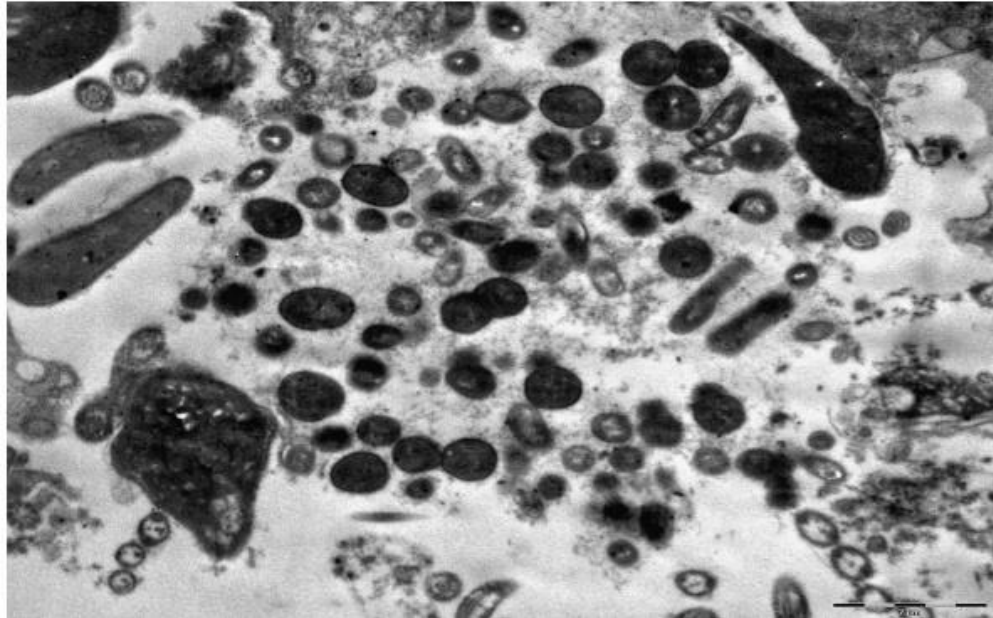


Рис. 1.10. Бактеріоспермія
Колонії бактерій в еякуляті (Збільшення $\times 7100$)

Хламідії, мікоплазми та уреплазмидатні викликали фрагментацію ДНК, пошкоджувати хроматин і приводити до апоптозу сперматозоїдів. Крім того, взаємодіючи з багатьма компонентами імунної системи, вони можуть індукувати активацію макрофагів, вироблення прозапальних цитокінів і антиспермальних антитіл [23].

Існує велика група умовно — патогенних мікроорганізмів (Ентерококи, ентеробактерії, стафілококи, стрептококи, гарднареї та ін.) які можуть і не викликати клінічних проявів інфекційного процесу. Безсимптомна бактеріоспермія — прихована інфекція статевих шляхів чоловіки — нерідко стає причиною безпліддя [24].

Відомо кілька механізмів, що викликають пошкодження сперматозоїдів при бактеріоспермії. Інфекція часто призводить до хронічного запального процесу в статевих залозах, надаючи шкідливу дію на сперматогенний епітелій. бактерії

викликають збіднення насінної рідини фруктозою і цинком, що порушує метаболізм в сперматозоїдах. Підтримка бактеріями хронічного запалення уrogenітального тракту часто супроводжується збільшенням кількості нейтрофілів, які виробляють вільні радикали і активні форми кисню [25].

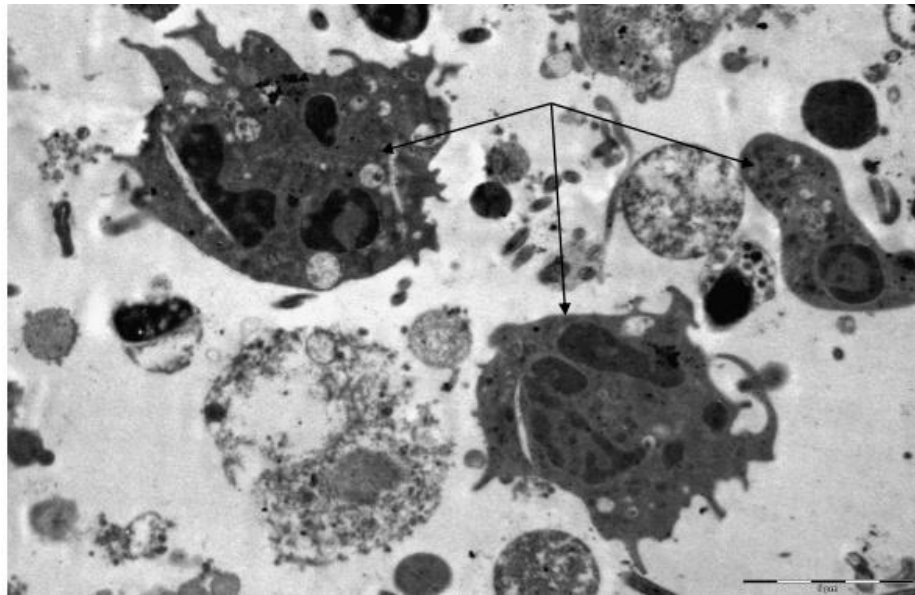


Рис.1.11. Сегментоядерні нейтрофіли (показані стрілками)
Збільшення (x 3500)

Активні форми кисню в нормі необхідні для сперматогенезу, так як сприяють ущільненню хроматину, мембранної модернізації, активації внутрішньоклітинних провідних шляхів при дозріванні сперматозоїдів. Однак якщо антиоксидантний захист виявляється недостатньою, розвивається оксидантний стрес, який вважають основним механізмом пошкодження ультраструктур сперматозоїда . Надлишок активних форм кисню обумовлює фрагментацію ядерної ДНК сперматозоїдів і має виражену шкідливу дію на мітохондріальну ДНК, яка є найбільш вразливою до дії активних форм кисню [25].

Оксидантний стрес перешкоджає сперматогенезу, приводячи до накопичення покоління сперматозоїдів з погано реконструйованим хроматином. У цих «дефектних» сперматозоїдів частіше звичайного відзначається апоптоз, викликаний активацією окислення мітохондрій вільними радикалами, що призводить до втрати

рухливості сперматозоїдів. Зміни в структурі ДНК сперматозоїдів викликають порушення ембріонального розвитку, збільшення частоти самовільних абортів і підвищують ризик передачі спадкових аномалій [26].

Таким чином, в основі патологічного впливу, що чиниться на репродуктивну систему хламідіями, мікоплазмами, уреаплазмами і умовно—патогенними мікроорганізмами лежать запальні і аутоімунні процеси, що призводять до порушення сперматогенезу [26].

1.5. Роль генетичних факторів в розвитку чоловічого безпліддя

Приблизно у 30% пацієнтів з хромосомними абераціями серед клінічних проявів відзначаються аномалії статевої системи, що призводять до порушення репродуктивної функції. Хромосомні хвороби — це велика група патологічних вроджених станів вони обумовлені чисельними відхиленнями в складі хромосомного набору або порушення структури хромосом, фенотипічно проявляються різними порушеннями розвитку організму. Відомо, що близько 5—15% чоловіків з безпліддям і порушенням сперматогенезу мають хромосомні порушення при цьому аномалії статевих хромосом складають 75%, аномалії аутосом — 25% [10].

До найбільш поширених аномалій статевих хромосом відносяться структурні порушення (структурні перебудови Y—хромосоми, такі як транслокації, делеції, дуплікації, інверсії), а також чисельні порушення каріотипу, такі як синдром Кляйнфельтера (каріотип 47XXY), дисомія (каріотип 47 XYY) або синдром Y—полісомії [10].

На Y—хромосомі локалізовано кілька десятків генів, що кодують диференціювання статі, формування яєчок і процес сперматогенезу.

Сперматогенез — складний біологічний процес, контрольований «Включенням» і «вимиканням» певних генів, які ініціюють проліферацію сперматогоній, мейоз і морфологічну диференціювання сперматид в зрілі сперматозоїди. У певних ділянках Y—хромосоми, які прийнято називати AZF—

ділянки (від англ. *Azoospermicfactor*) розташовані основні гени, які контролюють сперматогенез. Мутації генів на будь—якому з цих ділянок приведуть до широкого спектру порушень сперматогенезу від гіпосперматогенеза до азооспермії [11].

Вперше залежність між порушенням сперматогенезу і генетичної причиною, що лежить в його основі, продемонстрували L. Tierolo і O. Zuffardi в 1976 році. Тоді ж висловлювалося припущення про існування фактора азооспермії, який кодується геном або групою генів, локалізованих в частині Yq [11].

Але тільки в 1980 р були визначені ділянки, зумовлюють наявність або відсутність сперматогенезу. Крім небагатьох описаних випадків успадкування Y—делецій, більшість делецій виникають самостійно. Найбільш ймовірним є їх тестикулярного походження, хоча вони можуть виникати і в запліднених яйцеклітинах, ембріонах на різних стадіях розвитку, перешкоджаючи утворенню сперматогоній у плода і, відповідно, порушуючи сперматогенез у чоловіка [11].

Синдром Кляйнфельтера описаний в 1942 р частотаваріюється в межах від 0,5 до 2 на 1000 новонароджених хлопчиків (повні і мозаїчні форми). При синдромі Кляйнфельтера виникнення полісомії X в більшості випадків обумовлене нерозходженням хромосом в процесі гаметогенеза у здорових батьків. Наявність Y—хромосоми визначає чоловіча стать хворих, і хлопчики з аномальним набором хромосом до періоду статевого дозрівання майже не відрізняються від осіб з нормальним чоловічим каріотипом, іноді діагностують гіпоплазію яєчок. В період статевого дозрівання починає клінічно проявлятися генетичний дисбаланс, який створюється додаткової X—хромосоною. У таких чоловіків недорозвинені яєчка, вони зменшені в розмірах. При гістологічному дослідженні виявляється збереження нормального кількості клітин Лейдіга і Сертолі, дегенерація гермінативного епітелію і гіаліноз насінневих каналців, розвивається олігоспермія і азооспермія. При мозаїчній формі синдрому описані нормальні фертильні чоловіки, мають підвищену частоту специфічних і неспецифічних хромосомних аберацій в сперматозоїдах. Чим більше кількість X— хромосом в каріотипі, тим сильніше виражена затримка психомоторного розвитку і ширше спектр вроджених вад і мікроаномалій, в тому числі і сперматозоїдів [22].

Синдром Y—полісомії характеризується наявністю додаткової Y хромосоми в хромосомному наборі. Частота народження синдрому приблизно одного з 840 чоловіків і в одного з 10 серед осіб з ростом більше 2 м. Надмірність зростання відзначається вже в дитячому віці і, ймовірно, обумовлена наявністю в Y—хромосомі одного з генів, що детермінують зростання.

Значна частина хворих має порушення статевого розвитку у вигляді гіпергонадотропного гіпогонадізма різного ступеня вираженості, крипторхізму, порушень сперматогенезу і потенції, що призводять до безпліддя. Проте, у багатьох пацієнтів статева функція нормальна, фертильність збережена, при цьому ризик появи потомства з аномальними наборами хромосом становить 50% [22].

1.6. Вплив факторів навколишнього середовища репродуктивну систему чоловіків

Особливу увагу Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ), провідні вчені та наукова спільнота загалом звернули на проблему суттєвого погіршення чоловічого репродуктивного здоров'я, адже за 50 років коефіцієнт фертильності знизився в 1,5 рази, погіршилися кількісні та якісні характеристики сперми: об'єм еякуляту зменшився майже на 24%, концентрація гамет — на 42%, а швидкість зниження концентрації сперматозоїдів становить 2% на рік.

Більшість авторів пов'язує погіршення сперматогенезу та збільшення інших патологічних станів репродуктивної системи чоловіків з впливом антропогенних забруднювачів довкілля [32].

Фактори навколишнього середовища, що впливають на репродуктивну систему чоловіків наведені в таблиці 1.2.

Фактори навколишнього середовища, що впливають на репродуктивну систему чоловіків

Фактори впливу	Відсоток чоловіків з патологіями
Хімічні фактори	2,4%
Важкі метали	6%
Фізичні фактори	1,5 %

Серед усіх шкідливих факторів навколишнього середовища найбільшу групу становлять хімічні, яким і приділяється увага вчених світу. Для більшості антропогенних забруднювачів характерні гонадо та ембріотоксична дії через наявність властивостей ендокринних деструкторів, які викликають порушення нейрогуморальних та ендокринних функцій організму. Слід зазначити, що серед 12 найнебезпечніших репротоксикантів, так званої "брудної дюжини", визнаної спеціальною Асамблеєю ВООЗ у 1997 р., — пестициди (дихлордифенілтрихлорметан (ДДТ), дильдрин, альдрин, хлордан, гексахлорбензол, гептахлор, токсафен, мирекс, ендрин), діоксини, фурани та поліхлоровані біфеніли (ПХБ), більшості з яких притаманні гормоноподібні властивості [33].

Найактивніші стійкі органічні забруднювачі (СОЗ) — ДДТ, діоксини, ПХБ — через високу стабільність до хімічної, фізичної та фотодеградації стали досить поширеними ксенобіотиками.

Гіпотестостеронемія у чоловіків, що контактують з діоксинами, індукує зміщення співвідношення їхнього потомства у бік збільшення жіночої статі, тобто фемінізуючий вплив діоксинів проявляється не тільки на організмовому, а й на популяційному рівнях, а сегрегація статі відбувається вже на етапі запліднення [33].

Незважаючи на те, що у більшості країн світу використання ДДТ заборонене з 1970 року, його вміст в об'єктах довкілля та організмі людини зменшується досить повільно. Свідченням негативного впливу ДДТ на репродуктивну систему чоловіків є зниження рухливості сперматозоїдів, збільшення частоти вроджених вад у дітей, батьки яких зазнали тривалого впливу ДДТ [10]. В основі його репродуктивної

токсичності полягають антиандрогенні властивості, зумовлені властивістю токсикантів зв'язуватись з андрогенними рецепторами і активно конкурувати з тестостероном, інгібувати транскрипцію відповідних генів і викликати, таким чином, порушення діяльності регуляторних центрів і органів репродуктивної системи [43].

Важкі метали — одні з провідних екотоксикантів навколишнього середовища, забруднення якими останнім часом має глобальний характер. Порушення репродуктивної функції чоловіків через вплив важких металів зумовлені структурно—функціональними особливостями того чи іншого металу, проте різноманітні ефекти їхнього впливу реалізуються завдяки двом головним механізмам [35].

По—перше, пошкодження нейроендокринного контролю тестикулярної функції, що проявляється у синтезі, надходженні у кров, транспорті гіпофізарних гонадотропінів та (чи) статевих гормонів.

По—друге, можливий безпосередній вплив на центральну нервову систему (ефекти, пов'язані з гонадотропінами) та безпосередній вплив на гонади, що проявляється у порушенні диференціювання та функції сперматогенного епітелію, його атрофії, пригніченні зрілих сперматозоїдів, клітин Сертолі та Лейдіга [35].

В експериментальних дослідженнях на щурах інтоксикація свинцем у концентраціях, аналогічних реальному навантаженню організму людини, призвела до достовірного зниження маси сім'яників, зниження загальної кількості сперматозоїдів та рухомих їхніх форм, появи дефектних статевих клітин з суттєвими змінами мембран хвостової частини, обривами хвостів, аглютинацією клітин.

Негативний вплив кадмію та його сполук на сперматогенез показано у низці епідеміологічних досліджень, в яких вдалося встановити наявність кореляційної залежності між рівнем металу у спермі чоловіків, хворих на безпліддя, та концентрацією сперматозоїдів ($r=0,19$ та $r=0,15$; $p<0,05$ відповідно), кількістю рухомих форм сперматозоїдів ($r=0,20$; $p<0,05$) зі зниженням рухливості та збільшенням кількості патологічних форм сперматозоїдів [34].

У чоловіків, хворих на безпліддя, концентрація кадмію у спермі виявилася вищою порівняно з фертильними чоловіками (0,282 мкг/л проти 0,091 мкг/л). Спостерігався достовірний взаємозв'язок індексу фертильності з концентрацією кадмію у спермі. В умовах лабораторного експерименту показано дозо та часозалежне зниження рухливості сперматозоїдів через хронічний вплив низьких концентрацій металу на організм щурів, зміни морфологічних та функціональних показників сперматогенезу з одночасним підвищенням концентрації металу у крові та спермі, зниження маси сім'яників та кількості рухомих форм сперматозоїдів [34].

Порушення репродуктивної системи у випадку впливу металічної ртуті спостерігаються лише під час інгаляційного впливу, у той час як репротоксична дія метил ртуті за інших шляхів надходження не спостерігається.

Солі марганцю, введені у дозах 0,05 та 0,1 г/кг у шлунок чи у концентрації 1 мг/м³ інгаляційно, негативно впливали на сперматогенез та ембріогенез білих щурів, доза 0,15 г/кг викликала стерильність [25]. Причому поріг специфічної дії сполук марганцю був нижчим від порогу загальнотоксичної дії. Головним проявом порушення генеративної функції самців є пригнічення процесу сперматогенезу, активності зрілих сперматозоїдів і порушень запліднюючої здатності.

У робітників, які зазнали впливу шестивалентного хрому, спостерігалась більш низька концентрація сперматозоїдів в еякуляті — $47,05 \times 10^6$ сперматозоїдів в 1 мл та їхня рухливість — 69,71% порівняно з контрольною групою — $88,96 \times 10^6$ сперматозоїдів в 1мл та 81,92% відповідно [26]. Між кількістю патологічних форм сперматозоїдів та концентрацією хрому спостерігався прямий кореляційний зв'язок ($r=0,301$; $p=0,016$) [33].

Небезпечним для репродуктивної системи є не лише надлишок токсичних металів, але й недостатній вміст есенціальних мікроелементів — цинку, міді та селену [27], який корелює зі значною кількістю репродуктивних порушень ($r=0,46$ — $0,65$) [33].

Вміст цинку досить високий у яечках (9,84 мкг/г), у передміхуровій залозі (32,40 мкг/г) та сперматозоїдах дорослих чоловіків, проте на фоні значного накопичення токсичних важких металів у цих органах внаслідок існування

антагоністичних взаємовідносин його концентрація зменшується, що у кінцевому результаті може потенціювати розвиток статевих хвороб та безпліддя [34].

В ході роботи встановлено, що концентрація елементів знижується у сім'яниках у послідовності $Zn > Se > Pb > Cd$. За винятком цинку, концентрації мікроелементів виявилися вищими у крові, ніж у сім'яній рідині, середній вміст цинку був у 30 разів вищим у спермі порівняно з його концентрацією у крові. Виявлено позитивні кореляції між концентрацією селену та цинку у спермі з її щільністю у чоловіків з нормоспермією ($r=0,35$ та $r=0,41$ відповідно) [35].

Дефіцит цинку призводить до погіршення активності ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), що призводить до виснаження тестостерону і гальмування сперматогенезу. Він входить до структури мембрани сперматозоїдів та збільшує тривалість життя нормально функціонуючих сперматозоїдів. На фоні його дефіциту в організмі може відбуватися затримка статевого розвитку у хлопчиків та втрата сперматозоїдами здатності до запліднення яйцеклітини [35].

Вміст селену у чоловічих статевих залозах збільшується під час статевого дозрівання. При дефіциті мікроелемента збільшується ймовірність чоловічого безпліддя, оскільки селену притаманні виражені захисні властивості щодо сперматозоїдів, він забезпечує їхню нормальну рухливість [35].

Серед фізичних факторів, що впливають на репродуктивну функцію чоловіків, виділяють іонізуюче і неіонізуюче випромінювання, гіпертермію та вплив механічних факторів. Наслідки ушкоджуючої дії іонізуючого випромінювання (ІВ) на репродуктивну систему показано у дослідженнях, проведених серед чоловіків, які зазнали опромінення через аварію на ЧАЕС. З 362 чоловіків у 13 виявлено безплідний шлюб, у 61 — зниження статевої функції, в усіх обстежених спостерігали зниження кількості сперматозоїдів (32,8 млн.), кількості рухомих їхніх форм, яка була втричі нижчою порівняно з контролем, восьмиразове підвищення патологічних форм сперматозоїдів, погіршення амінокислотного складу сперми — вміст 28 з 29 досліджуваних вільних амінокислот був зниженим, що свідчить про суттєві зміни кількісного та якісного складу еякуляту [36].

Встановлено, що реакція гонад на опромінення залежить від типу променевого впливу, його дози, віку, гормонального статусу організму, ступеня диференціювання статевих клітин. Найбільш чутливими до ІВ виявилися проліферуючі сперматогонії, менш чутливими — сперматоцити та сперматиди. У разі опромінення яєчок людини у дозі 0,15_0,3 Гр протягом 50 днів спостерігається зниження продукції сперматозоїдів удвічі, протягом 100 днів — розвиток олігоспермії різного ступеня вираженості. Опромінення у дозі 0,3—0,6 Гр призводить до стійкої олігоспермії, у дозі понад 0,65 Гр до аспермії. Доза 2,5 Гр викликає стерильність тривалістю 2—3 роки. Цілковита стерильність внаслідок загибелі А—сперматогоній розвивається у разі опромінення у дозі 3,5—6 Гр [36].

Суперечливими виявилися результати робіт стосовно впливу малих (до 1 Гр) доз ІВ на репродуктивну систему. В одних працях йдеться про негативний вплив малих доз ІВ на статеву систему чоловіків, в інших, навпаки, про стимулюючий: у разі впливу 0,1—0,5 Гр в умовах експерименту у тварин спостерігалось підвищення рівня тестостерону, лютеїнізуючого гормону, активація сперматогенезу [37].

До неіонізуючого випромінювання (НВ) належать ультрафіолетове, інфрачервоне, частина спектра рентгенівського випромінювання, випромінювання електромагнітних полів (ЕМП), яке утворюється внаслідок руху постійного та змінного струмів, радіо та мікрохвиль [37].

Несприятливий вплив ЕМП пояснюється підвищенням температури клітинних структур, що призводить до порушення обмінних процесів. Експериментальні дані свідчать, що ушкоджуючий ефект НВ проявляється з підвищенням температури сім'яників мишей понад 37°C. НВ впливає на швидкість біохімічних процесів, які змінюються внаслідок взаємодії ЕМП з потоками електролітів у клітині, десинхронізує власні електромагнітні сигнали клітин [35]. При обстеженні робітників, які працювали на СВЧ—апаратурі, у 61,9% спостерігалось збільшення в еякуляті кількості аномальних та малорухомих форм сперматозоїдів, що супроводжувалось зниженням фертильності [36].

Сперматогенез людини відбувається за температури, яка на 2—3°C нижча від температури тіла, що забезпечується екстракорпоральним розміщенням яєчок, тобто

сім'яники є температурозалежним органом. Встановлено, що підвищення температури яєчок на 1°C викликає зниження концентрації сперматозоїдів на 14%. Про роль температурного фактора свідчать сезонні зміни концентрації та рухливості сперматозоїдів в еякуляті чоловіків, які працюють на відкритому повітрі — найвищі показники характерні для зимового та весняного періодів, найнижчі — влітку, коли у них відзначаються також найнижчі показники частоти зачаття [36].

До найбільш значущих механічних факторів належать шум та вібрація. Встановлено, що у чоловіків, які працюють в умовах загальної вібрації, пригнічується статевая активність, частіше виявляється еректильна дисфункція, відзначаються процеси старіння організму, збільшується частота самовільних викиднів в їхніх жінок, спостерігається достовірне зниження рівня загального тестостерону — 14,14 нмоль/л, глобуліну, що зв'язує стероїди (28,43 нмоль/л), та вільного тестостерону (323 пкмоль/л) порівняно з працівниками після річного відновлювального періоду та групою контролю [37].

При цьому важливим є той факт, що навіть за рік після припинення контакту з вібрацією рівень вказаних гормонів хоч і підвищився, проте не сягнув рівня контрольної групи. Встановлено, що в основі патологічних змін статевої системи полягають нейроендокринні порушення функції гіпоталамо — гіпофізарної системи, первинне ураження гонад з розвитком гіпогонадізму, що проявляється зниженням рівня тестостерону та підвищенням у крові гонадотропінів. Існує обмежена кількість досліджень впливу шуму на репродуктивну систему. Вважається, що у генезі його несприятливого впливу на статеву систему провідну роль відіграють функціональні зміни у гіпоталамусі [37].

1.7. Висновки до розділу

Таким чином, використовуючи метод електронної мікроскопії, можна виявити тип ультраструктурних змін і визначити вибір подальшої репродуктивної тактики для безплідної пари.

В основі патологічного впливу, що чиниться на репродуктивну систему хламідіями, мікоплазмами, уреаплазмами і умовно—патогенними мікроорганізмами лежать запальні і аутоімунні процеси, що призводять до порушення сперматогенезу [23].

Також, можна припустити, що поряд з традиційно розглянутими причинами чоловічого безпліддя, імунологічна форма безпліддя відіграє істотну роль в порушенні репродуктивної функції і не обмежується тільки виявленням антиспермальних антитіл [15].

Слід зазначити, що формування репродуктивного здоров'я чоловіків починається задовго до їх народження та залежить від великої кількості ендо та екзогенних чинників, що діють у різні періоди їхнього розвитку. Фактори навколишнього середовища, особливо денатурованого, відіграють у цьому процесі одну з ключових ролей, зумовлюючи морфологічні і функціональні зміни статевої системи та репродуктивного здоров'я загалом [33].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Спермограма

Аналіз еякуляту слід проводити тричі, щоб отримати достовірну картину захворювання. За результатами одного аналізу не можна установити діагноз, бо деякі фактори здатні транзиторно впливати на результат (важка фізична робота, перельоти, алкоголь та ін.) [38].

Спермограма виконана за загальноприйнятими методиками і її параметри оцінені відповідно до критеріїв ВООЗ 2010. При оцінці спермограми досліджені наступні групи показників: кількісні (об'єм еякуляту, концентрація сперматозоїдів, загальнукількість сперматозоїдів), якісні (колір, кислотність — рН, в'язкість), мікроскопічні (оцінка рухливості і життєздатності сперматозоїдів, наявність аглютинації і агрегації, оцінка інших клітинних елементів, вивчення морфології сперматозоїдів, клітин сперматогенезу). Всі мікроскопічні дослідження еякуляту виконувалися за допомогою мікроскопа «OLYMPUS» [38].

За даними Всесвітньої Організації охорони здоров'я (ВООЗ) сперма вважається фертильною, якщо нижня межа концентрації сперматозоїдів у 1 мл еякуляту не менше 15 млн, а за умови наявності активно рухливих сперматозоїдів — не менше 70% та не більше 30% патологічно змінених форм [39].

Запропоновані автоматизовані і об'єктивні методики оцінювання рухливості сперматозоїдів: множинна фотографічна експозиція використання лазерного променя; триколірна швидкісна макрозйомка, спектрофотометрія; лазерне сканування; таймерне фотографування; комп'ютерний аналіз. Вивчають також морфометрію головок сперматозоїдів, що дозволяє оцінювати їхню структурну патологічну перебудову. У разі хронічного простатиту, орхоепідидиміту,

ускладнених безпліддям, відзначено зменшення головки сперматозоїдів у порівнянні з нормою [39].

Стандартних показників спермограми наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Стандартні показники спермограми

Об'єм	$\geq 2,0$ мл
pH	$7,0 < 8,0$
Концентрація сперматозоїдів	≥ 20 млн/мл
Загальна кількість сперматозоїдів	≥ 40 млн/еякуляті
Рухливість	$\geq 50\%$ з прогресивною рухливістю або 25% із високою рухливістю протягом 60 хв після еякуляції
Морфологія	$\geq 14\%$ з нормальною формою та розмірами
Лейкоцити	< 1 млн/мл
Тест Immunobaed	$< 20\%$ сперматозоїдів із фіксованими частинками
MARтест (змішана антиглобулінова реакція)	$< 20\%$ сперматозоїдів із фіксованими частинками

У нормі сперматозоїди мають негативний електричний заряд, завдяки чому не відбувається зіткнення і злипання в густому еякуляті. Зрушення pH в кислу сторону знижує електричний заряд сперматозоїдів і викликає їхню аглютинацію. Аглютинація сперматозоїдів може бути ознакою автоімунних реакцій в організмі хворого [40].

Аглютинація сперматозоїдів спостерігається у разі запальних захворювань статевої сфери зі зміною pH, накопиченням молочної кислоти, автоімунізації організму антигенами тестикулярного походження (норма — менше 10%) [40].

Розрізняють наступні ступені аглютинації, які наведені в таблиці 2.2.

Ступені аглютинації сперматозоїдів

Ступінь аглютинації	Особливості аглютинації
Слабка (+)	одиночні сперматозоїди склеєні
Середня (2 +)	склеєно близько 50% сперматозоїдів лише головками
Сильна (3+)	склеєно 50% сперматозоїдів головками і хвостами
Масова (4+)	склеєні майже всі сперматозоїди

Морфологія еякуляту складається зі спермограми і цитограми. У разі нормозооспермії в еякуляті знаходять 5—24% (у середньому 10%) морфологічно змінених сперматозоїдів. У цитограмі вказують на наявність клітинних і неклітинних елементів.

Виявлення антиспермальних антитіл (АСАТ). Антигени здатні міститися у сперматозоїдах і сім'яній рідині. Існують антитіла: сперматоаглютинувальні, сперматоімобілізувальні, сперматотоксичні.

2.2. Електронно—мікроскопічне дослідження сперматозоїдів (емісія)

Для емісії еякулят фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду. Потім зразок центрифугували і отриманий осад поміщали для подальшої дофіксації в 1% розчин 4—х окису осмію. Потім зразок проводили в спиртах зростаючої концентрації і полімеризованій в аралдітовій смолі при температурі 600°C [39].

Ультратонкі зрізи отримували на ультратомі Leica EM UC6, контрастували цитратом свинцю і досліджували в електронному мікроскопі Morgagni 268 при прискорюючій напрузі 70 кіловольт. Будова сперматозоїдів оцінювали на поздовжніх і поперечних зрізах за такими параметрами: форма ядра і стан хроматину (ступінь компактизації, наявність вакуолей і вогнищ деструкції), наявність акросоми, її локалізація, розмір і стан, структура центріолей і аксонема

(кількісні та якісні характеристики дуплетів, денеїнових ручок), структура і локалізація мітохондрій, щільних фібрил, волокон фіброзного шару, наявність цитоплазматичної краплі і її локалізація [39].

Оскільки сперматогенез здійснюється безперервно, то на момент дослідження в еякуляті присутні сперматозоїди, що знаходяться на різних етапах життєвого циклу, в тому числі і гинуть. Для оцінки ультраструктурисперматозоїдів відбираються клітини до зберігання, які чітко візуалізуються органами [39].

2.3. Діагностика урогенітальних інфекцій

2.3.1. Бактеріологічне дослідження еякулята

Еякулят відбирали в стерильний контейнер і здійснювали посів на 5% кровяно—дріжджовий агар, шоколадний агар, Сабуро агар. Оцінка результатів дослідження включала кількісний облік (титр) — визначення числа колонієутворюючих одиниць в 1 мл (КУО / мл), видову приналежність всіх значущих морфо типів [39].

2.3.2. Діагностика урогенітальних інфекцій методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)

Для діагностики урогенітальних інфекцій методом ПЛР у пацієнтів брали зішкріб з задньої стінки уретри. Індикацію та ідентифікацію *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Herpes simplex virus* 1,2 типів і *Cytomegalovirus* здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційною—флуоресцентною детекцією рівня флуоресцентного сигналу по кінцевій точці (FER). Всі дослідження по генодіагностиці збудників захворювань урогенітального тракту виконували на автоматичному люмінесцентному аналізаторі «АЛК—1/4» (BioSan, Латвія) з використанням діагностичних наборів фірми «АмпліСенс» (Москва) [39].

2.4. Імунологічні дослідження

Визначення антиспермальних антитіл в сироватці крові проводили методом кількісного ІФА на діагностичних наборах фірми «Bioserv». У дослідженні визначалася концентрація антитіл в МО / мл, позитивним вважали результат з концентрацією більше 60 МО / мл. Оцінка результатів дослідження виконана на фотометрі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems».

Дослідження еякуляту на наявність антиспермальних антитіл проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ з виконанням MAR—тесту, що дозволяє виявити антитіла класів IgG та IgA, прикріплені до поверхні сперматозоїдів. Дане дослідження виконано з використанням діагностичних наборів Bioscreen, фірми «Bioserv». Було проведено прямий MarScreen—тест, в якому живі рухливі сперматозоїди змішуються з суспензією сорбованих IgG або IgA частинок на предметному склі з подальшим підрахунком кількості сперматозоїдів, що зв'язали частки на 100 сперматозоїдів. Позитивним вважали тест, в якому більше 50% сперматозоїдів несуть на собі прикріплені частки. Оцінка результатів тесту проведена на мікроскопі «OLYMPUS» в фазовому контрасті, при збільшенні 10x40 [41].

Крім того, за допомогою методу латексної аглютинації визначали антитіла в спермі. Дане дослідження також виконано на діагностичних наборах фірми «Bioserv». У дослідженні насіннева плазма, отримана шляхом центрифугування еякуляту, розведена буфером для розведення зразків змішувалася з суспензією латексних частинок. У разі наявності специфічних антитіл в зразку насінневої плазми, спрямованих проти спермальної антигенів, латексні частинки, сорбованих антигеном, аглютинувалась протягом 1—2 хвилин [41].

Позитивним вважають тест на присутність антиспермальних антитіл, якщо аглютинація була присутня при розведенні зразка починаючи з 1: 200. Проводилась візуальна оцінка тесту.

2.5. Висновки до розділу

Отже, аналіз еякуляту слід проводити тричі, щоб отримати достовірну картину захворювання. За результатами одного аналізу не можна установити діагноз, бо деякі фактори здатні транзиторно впливати на результат (важка фізична робота, перельоти, алкоголь та ін.).

Аналіз сперми відображає ті процеси, що відбулися в яечку за кілька тижнів до взяття матеріалу [41].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

3.1. Аналіз наявності бактеріоспермії в еякуляті

При електронно — мікроскопічному дослідженні еякуляту часто встановлюються випадки бактеріоспермії, що супроводжувалася наявністю сегментоядерних нейтрофілів в еякуляті. У літературі розглянуто кілька механізмів пошкодження структур сперматозоїдів при наявності інфекційного агента в уrogenітальному тракті [24].

По — перше, це — конкуренція з мікроорганізмами за речовини і мікроелементи, необхідні для метаболізму в сперматозоїдах [88]. По — друге, мікроорганізми сприяють течією хронічного запалення і міграції сегментоядерних нейтрофілів у вогнище запалення, які є джерелом активних форм кисню, запускаючи тим самим оксидантний стрес [24].

При бактеріоспермії виявлені набухання і зміщення мітохондрій сперматозоїдів, просвітлення мітохондріального матриксу, деструкція крист, гіперплазія ядерної мембрани, пошкодження хроматину і акросоми. Слід зазначити, що частіше зустрічалися важкі зміни мітохондрій, аж до їх повного спустошення, а також порушення диференціювання сперматозоїдів, які проявляються наявністю клітин з парними головками або джгутіками [24].

При електронно — мікроскопічному дослідженні бактерії в еякуляті виявляються адсорбованими на тяжках слизу і епітеліальних клітинах, всередині макрофагів і зліпків в просвіті каналців. Ймовірно, це сприяло формуванню біоплівки — особливого біоценозу, в якому бактерії здатні тривалий час існувати в уrogenітальному тракті. З одного боку, адгезія на слизі, епітеліальних клітинах захищає бактерії від розпізнавання імунною системою організму. З іншого боку, такі біоплівки, можливо, перешкоджають росту бактерій на живильних середовищах і

вони не можуть бути діагностовані бактеріологічним методом дослідження еякуляту [23].

Крім того, для діагностики уrogenітальної інфекції використовувався метод ПЛР. Спільне використання методів для виявлення бактеріоспермії істотно підвищило виявлення інфекційного агента, допомогло встановити, що спектр мікроорганізмів в уrogenітальному тракті представлений, переважно, умовно—патогенною мікрофлорою (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma parvum*) [23].

Для вирішення такої проблеми, як бактеріоспермії слід застосовувати наступні терапії для зменшення титру бактерій наведені таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Лікувальні засоби для вирішення бактеріоспермії у чоловіків, які страждають на безпліддя.

Назва	Препарати
Антибактеріальну терапію	Фторхінолони, нітрофурантоїн, ципрофлоксацин
Імунокоригувальну терапію	препарати тилорону, глутаксиму, імуноглобулінів
Ензимотерапія	трипсин, хімотрипсин, рибонуклеаза, гіалуронідаза
Гепатопротектори	фітопрепарати, препарати есенціальних фосфоліпідів
Фітопрепарати	карликова пальма, лист кропиви, африканська слива, золотушник, гарбуз, томати
Вітамінотерапія, біостимулятори	Вітаміни А, Е, вітаміни групи В, фолієва кислота, препарати плаценти

3.2. Аналіз наявності антиспермальних антитіл в еякуляті

Довгий час чоловічий репродуктивний тракт і імунна система вивчалися як не пов'язані між собою системи, але в останні два десятиліття особливий інтерес виник до впливу обох систем на чоловіче безпліддя, зокрема, в оцінці антиспермальних антитіл в якості частою безпосередньої причини безпліддя. У чоловіків антитіла можуть вироблятися до власних сперматозоїдів [15].

Гематотестикулярний бар'єр — не тільки щільні з'єднання між клітинами Сертолі. Ультраструктурно гематотестикулярний бар'єр складається з щільних з'єднань, ектоплазматичних спеціалізацій і десмосомоподібних контактів. Всі ці структури функціонують спільно для підтримки його цілісності. Основна їх функція полягає в створенні відповідного мікрооточення, необхідного для контролю розвитку і дозрівання зародкових клітин, а також відмежування їх від імунних реакцій [16].

В ході сперматогенезу зазначені сполуки піддаються реструктуризації, щоб полегшити транзит сперматоцитів на стадії прелептотени через гематотестикулярний бар'єр, а також для сприяння міграції розвиваються клітин в бік просвіту каналців. Рух статевих клітин через епітелій сім'яних каналців жорстко регулюється і вимагає точної синхронізації для того, щоб не відбулося збільшення його проникності [16].

Таким чином, до мейотичного поділу зародкові клітини взаємодіють з системним кровотоком і, маючи на своїй поверхні мінімальний набір антигенів (так як клітини ще недостатньо диференційовані), можливо, викликають імунізацію, забезпечуючи базовий рівень сироваткових АСАТ. Швидше за все, така низька доза антигену необхідна для розвитку толерантності до антигенів гамет. В яєчку створюються умови, при яких антигенспецифічну (адаптивний) імунітет пригнічений, а вроджені імунні функції збережені або навіть посилені [15].

Порушення цього контролю при хронічному запаленні, інфекції, травми призводить до розвитку аутоімунних реакцій і утворення антиспермальних антитіл. Наявність ЗПСШ в анамнезі, хронічний простатит, варикоцеле і наявність умовно—

патогенної мікрофлори в уrogenітальному тракті могли привести до підвищення рівня антиспермальних IgA, фіксованих на поверхні сперматозоїдів, концентрація яких у пацієнтів основної групи з виявленими інфекційним агентом в уrogenітальному тракті достовірно вище. АСАТ класу IgA синтезуються В—лімфоцитами лімфоїдної тканини слизових оболонок, в тому числі і уrogenітального тракту і є фактором специфічного імунного захисту. Хронічний уповільнений запальний процес в уrogenітальному тракті буде призводити до підвищення секреції локальних АСАТ, надлишкового утворення слизу [16].

Найбільш вивченим механізмом впливу АСАТ на сперматозоїди є зниження рухливості останніх шляхом їх аглютинації, так як у чоловіків АСАТ частіше бувають аглютинінами. Крім того, локальні антитіла мають пряму цитотоксичну дію на сперматозоїди. Оскільки специфічні антигени локалізовані в усіх структурах сперматозоїдів, локальні АСАТ, фіксуючи на поверхню сперматозоїдів, можуть призводити до пошкоджень їх ультраструктури. Як видно з літературних даних, антитіла в титрах до 1:32 не мають негативного впливу на фертильність, але можуть розглядатися в якості причини безпліддя в більш високих концентраціях [16].

Наявність хронічного запалення, інфекційного агента в уrogenітальному тракті можуть привести до підвищення рівня прозапальних цитокінів [44].

Отже, присутність інфекційного агента в уrogenітальному тракті є фактором збільшення прозапальних цитокінів на локальному рівні. Підвищення рівня прозапальних цитокінів супроводжується активізацією лімфоцитів, макрофагів, які є продуцентами активних форм кисню, що запускають оксидантний стрес, який надає шкідливу дію на структуру сперматозоїдів [44,45].

Іноді тільки підвищення рівня прозапальних цитокінів дає можливість припустити присутність інфекційного агента в уrogenітальному тракті. У деяких випадках, навпаки, відсутність підвищення прозапальних і підвищення рівня протизапальних цитокінів дозволяє встановити бактеріоносійство. Зокрема, *E. coli* має здатність блокувати фактор запуску експресії прозапальних цитокінів і активує транскрипцію генів протизапальних цитокінів. Однак, в проведеному дослідженні не отримано підтверджуючих результатів, оскільки не встановлено істотних

відмінностей в рівнях досліджуваних протизапальних цитокінів ні між порівнюваними групами, ні у пацієнтів з інфекцією уrogenітального тракту і без неї. Проте, баланс прозапальних і протизапальних цитокінів відображає стан імунітету, наявність інфекції уrogenітального тракту, впливає на структуру і функцію сперматозоїдів [44,45].

Не менш важливу роль відіграють цитокіни, зокрема IL—1, в регуляції реструктуризації гематотестикулярного бар'єру. Встановлено принаймні два джерела, які регулюють проникність бар'єра: гормони і цитокіни [45]. Цитокіни і тестостерон надають протилежну дію на цілісність гематотестикулярного бар'єру. Цитокіни сприяють реструктуризації гематотестикулярного бар'єру, а тестостерон регулює його збірку після того, як сперматозоїти перетнуть бар'єр [45].

Цитокіни функціонують в якості ключових регуляторних молекул, які контролюють або ініціюють активацію сигналу. Активація шляху передачі сигналу призводить до збільшення фосфорилування інтегральних мембранних білків і зміни їх функціональних властивостей, що сприяє ремоделиванню гематотестикулярного бар'єру. Тестостерон відновлює їх цілісність, так як гематотестикулярний бар'єр не може бути відкритий навіть короткочасно. Очевидно, збільшення рівня IL—1, особливо на тлі зниження рівня тестостерону, може призводити до підвищення проникності гематотестикулярного бар'єру і розвитку аутоімунних реакцій за освітою АСАТ. Можливо, цей механізм лежить в основі більш високого рівня АСАТ у пацієнтів з порушенням рухливості сперматозоїдів. Незважаючи на те, що достовірні відмінності встановлені тільки в рівнях IL—1 в спермі і IL—6 в сироватці крові, виявлені корелятивні зв'язки між усіма дослідженими цитокінами можуть свідчити про те, що цитокіни діють не ізольовано, а в сукупності і здатні прямо або побічно впливати на функції сперми [44,45].

Підвищення рівня прозапальних цитокінів на системному рівні підсилює вироблення протизапальних цитокінів на локальному рівні, забезпечуючи захист репродуктивного тракту від шкідливої дії прозапальних цитокінів. Наявність АСАТ на поверхні сперматозоїдів свідчить про активацію аутоімунних процесів на

локальному рівні, що призводить до збільшення вироблення протизапальних цитокінів для зменшення проявів запального процесу [44,45].

Таким чином, можна припустити, що для оптимального функціонування репродуктивної системи необхідний баланс цитокінів і в сироватці крові, і в еякуляті. При його порушенні виникає зміна не тільки функції і морфології сперматозоїдів, але і гематотестикулярного бар'єру.

Для вирішення імунологічного безпліддя можна запропонувати такі етапи:

1. Десенсибілізувальна терапія (антиалергійні препарати: для посилення імуносупресії використовують глюкокортикоїди). Гліциризинова кислота потенціює дію ендогенних глюкокортикостероїдів, володіє протизапальною та протиалергійною дією.

2. Імуномодулятори (препарати замісної та імуномодельовальної терапії: препарати тилорону, глутаксиму, нуклеїнових кислот, імуноглобулінів тощо).

3. За відсутності ефекту від проведеної терапії — допоміжні репродуктивні біотехнології наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Допоміжні репродуктивні біотехнології

Назва терапії	Значення у відсотках безплідних пар
Штучна інсемінація жінки сперматозоїдами чоловіка (інструментальне введення)	10%
Штучна інсемінація жінки спермою донора	1,5%
Екстракорпоральне запліднення, культивування ембріона в лабораторних умовах і трансплантація ембріона в матку	25%
Штучна інсемінація жінки спермою донора	1,5%

3.3. Аналіз хромосомних патологій

Все більше уваги останнім часом приділяється вивченню впливу генетичних факторів на розвиток чоловічого безпліддя, оскільки встановлено, що частота хромосомної патології вище у чоловіків з різними патологічними змінами сперматозоїдів і становить не менше 5 — 15% у таких пацієнтів. Спадковий матеріал в природі постійно піддається зміні (мутаційний процес), що, в свою чергу, призводить до хромосомних порушень. Відхилення в каріотипі має приблизно половина всіх зигот, що утворюються у людини, але до народження доходить їх мала частина, так як більшість елімінується на ранніх стадіях розвитку [46].

Каріотип — це набір хромосом з характерними морфологічними ознаками. У людини каріотип представлено 46 хромосомами, що утворюють 23 пари, з яких 22 пари є аутосомами і одна пара представлена статевими хромосомами. У клітинах жіночого організму статеві X—хромосоми гомологічні, а в чоловічому організмі негомологічні X— і Y— хромосоми [46].

Хромосомні порушення призводять до відхилень у фізичному і психічному розвитку, зачіпають всі системи організму, впливаючи і на репродуктивну функцію людини. Клінічні прояви мутацій будуть тим важче, чим вище ступінь хромосомних порушень.

В Y—хромосомі локалізовано ділянки, в яких містяться гени, які контролюють сперматогенез. Втрата такої ділянки призведе до порушення сперматогенезу, яке зазвичай проявляється зниженням кількості сперматозоїдів і призводить до безпліддя [47].

З анамнічних відомостей уваги заслуговують фактори, які частіше були визначені у пацієнтів, а саме: наявність хронічного простатиту поза загостренням, ЗПСШ в анамнезі і варикоцеле. Як відомо, ці фактори призводять до підтримки уповільненого запалення в уrogenітальному тракті, будучи джерелом активних форм кисню, здатні приводити до утворення АСАТ, сприяти збільшенню рівня прозапальних цитокінів [47].

3.4. Висновки до розділу

Отже, слід зазначити, що роль різних факторів в розвитку чоловічого безпліддя не рівноцінні, але всі вони патогенетично пов'язані між собою і зміна одних параметрів може спричинити за собою зміну інших, приводячи, в кінцевому підсумку, до пошкодження ультраструктур сперматозоїдів, які відповідають за їх рухливість [47].

РОЗДІЛ IV

ОХОРОНА ПРАЦІ

4.1. Небезпечні та шкідливі виробничі фактори в лабораторії при визначенні впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

В ТОВ «СІНЛАБ—УКРАЇНА» на працівника можуть впливати наступні небезпечні та шкідливі виробничі фактори:

- Понижена або підвищена температура повітря робочої зони
- Підвищені рівні ультрафіолетової радіації
- Підвищений рівень шуму на робочому місці
- Підвищене значення напруги в електричному ланцюзі, замикання якої може відбутися через тіло людини

Понижена або підвищена температура повітря робочої зони

Джерелом цього фактору є термостати, автоклави, сушильні шафи. У теплу пору року робота вказаних приладів призводить до підвищення температури повітря робочого приміщення 34—38 °С при відносній вологості 40—60 %, що негативно впливає на організм працівника [74].

Підвищені рівні ультрафіолетової радіації

В ході виконання роботи при визначенні впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя використовуються ультрафіолетові стерилізатори, якими оснащені ламінарні бокси у лабораторії. Допустимі значення густини УФ — променів для діапазону 220 — 280 нм становлять 0,01 Вт/м² [63,74].

Підвищений рівень шуму на робочому місці

Основними джерелами шуму у приміщенні лабораторії є холодильник побутовий «VESTFROST», вентиляційна система по всій лабораторії, витяжна

система в ламінарному боксі. Нормативний рівень звуку згідно з ДСН 3.3.6.037—99 для приміщень де виконуються висококваліфіковані роботи, вимірювальні та аналітичні роботи становить 50 дБА. Фактичне значення шуму при виконанні робіт в лабораторії становить 57,8 дБА, що не відповідає встановленим нормам [75,76].

Токсичні хімічні небезпечні шкідливі виробничі фактори.

Також під час роботи в лабораторії на організм працівника діють хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори. Хімічні речовини (шкідливі та небезпечні), що використовувалися працівником відповідно до ГОСТ 12.0.003—74 за характером впливу на організм людини поділяються на токсичні хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори, хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори [79].

До цієї групи хімічних факторів належить спирт етиловий, що використовувався для дезінфекції інструментів під час виконання експериментальної частини дипломної роботи. Етиловий спирт належить до 4—го класу небезпеки, а його ГДК у повітрі робочої зони (за ГОСТ 12.1.005—88) становить 1000 мг/м^3 [79].

Підвищене значення напруги в електричному ланцюзі, замикання якої може відбутися через тіло людини

При експлуатації електроустаткування небезпечним виробничим фактором є електричний струм. Найбільша величина змінного струму промислової частоти, при якій людина може самостійно відірватися від електропроводу, дорівнює в середньому 15—20 мА (для постійного струму — 60 —79мА). Безпечним вважається змінний струм (частота 50Гц) силою до 0,01 — 0,02 А та постійний струм — до 0,05 — 0,06 А. Струм силою 0,1 А і вище є смертельним для людини [79].

Факторами, які визначають ступінь ураження електрострумом є : сила струму, тривалість впливу електроструму на людину, місце зіткнення та шлях проходження струму, стан шкіри, електричний опір тіла, фізіологічний стан людини [76].

4.2. Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів в лабораторії при визначенні впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Нормалізація несприятливих мікрокліматичних умов у лабораторії здійснюється за допомогою комплексу заходів та способів, які включають: будівельно—планувальні, організаційно—технологічні, санітарно—технічні та ін. заходи колективного захисту. Для профілактики перегрівань та переохолоджень робітників використовуються засоби індивідуального захисту, медико—біологічні тощо [75].

Оптимальна температура, значення якої відповідають вимогам ДСН 3.3.6.042—99 на робочих місцях досягаються за рахунок раціонального планування приміщення і оптимального розміщення в ньому устаткування з тепло—, холодо— та вологовиділеннями. Для зменшення термічних навантажень на працюючих передбачається максимальна механізація, автоматизація та дистанційне управління технологічними процесами і устаткуванням [75].

Для зменшення впливу підвищеної температури у приміщеннях із значними площами застелених поверхонь передбачаються заходи щодо захисту від перегрівання при попаданні прямих сонячних променів в теплий період року (орієнтація віконних прорізів схід — захід, улаштування жалюзей та ін.). При температурі внутрішніх поверхонь огорожуючих конструкцій вище допустимих величин робочі місця повинні бути віддалені від них на відстань не менше 1 м.

У виробничих приміщеннях з надлишком (явного) тепла використовують природну вентиляцію (аерацію). Аераційні ліхтарі та шахти розташовують безпосередньо над основними джерелами тепла на одній осі. У разі неможливості або неефективності аерації встановлюють механічну загальнообмінну вентиляцію. При наявності одиничних джерел тепловиділень оснащують обладнання місцевою витяжною вентиляцією у вигляді локальних відсмоктувачів, витяжних зонтів та ін.

У невеликих за об'ємом приміщеннях при виконанні робіт використовують системи кондиціонування повітря з індивідуальним регулюванням температури та об'єму повітря, що подається [75].

Згідно вимогам, в лабораторії присутня система вентиляції, що представлена загальнообмінною витяжною вентиляцією та місцевими вентиляційними системами з використанням витяжних шаф. Для підтримання комфортних умов праці в теплий період року існує система кондиціонування повітря. Всі вище перераховані системи вентиляції дозволяють підтримувати відповідну до вимог ДСН 3.3.6.042—99 температуру та вологість повітря. В сушильній шафі та термостаті передбачена теплоізоляція для уникнення теплового опромінювання лаборантів [75].

Зменшення шкідливого впливу УФ—випромінювання

При роботі УФ—стерилізатора роботи в боксі не ведуться. Для нейтралізації шкідливого впливу користуються захисним екраном або спеціальною захисною маскою оскільки УФ—випромінювання може викликати опіки шкіри та слизової очей [78]

Для зниження шкідливого впливу УФ—випромінювання при ввімкнених УФ—лампах застосовується екранування джерела УФ променів флінтгласом.

Додатково рекомендовано до впровадження застосування співробітниками лабораторії мазей з вмістом речовин—світлофільтрів. Також рекомендовано використання засобів захисту від УФ—випромінювання. При використанні спецодягу та засобів захисту обличчя, рук, що не пропускають випромінювання (шкіра, тканини з плівковим покриттям тощо), допустима інтенсивність в області УФ—С не повинна перевищувати 1 Вт/м^{28} [78].

Зменшення впливу підвищеного рівня шуму

Відповідно до ГОСТ 12.1.029—80 для захисту від підвищеного рівня шуму в лабораторії можливе використання як колективних, так і індивідуальних заходів та засобів захисту. Призначення засобів індивідуального захисту від шуму — перекрити найбільш чутливі канали проникнення звуку в організм — вуха. Такі засоби дозволяють одночасно попередити розлад і всієї нервової системи від дії

інтенсивного подразника, яким є шум. До засобів захисту від шуму належать навушники, протишумові вкладки, шумозаглушувальні шоломи [77].

Колективного захисту від шуму у лабораторії можна досягти зменшенням шуму в самому джерелі; зменшення шуму на шляху його поширення та організаційно—технічними заходами.

Найбільш оптимальними заходами захисту від шуму, які можна використати у лабораторії — це організаційно—технічні засоби, що передбачають дотримання правил технічної експлуатації, проведення планово—попереджувальних оглядів та ремонтів, а також віддалене розташування центрифуг та холодильників від робочих місць. Крім того, для боротьби з шумом в лабораторії пропонується ввести додаткові акустичні заходи — звукоізоляція та звукопоглинання [77].

Токсичні хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори

Захист працівників від несприятливого впливу хімічних речовин у лабораторії адаптаційної біотехнології можна здійснювати за допомогою таких заходів:

- удосконалення і розробки нових технологічних процесів, які виключають використання шкідливих хімічних речовин;
- заміни шкідливих речовин менш шкідливими;
- установа концентрації хімічних речовин у сумішах;
- комплексної механізації та автоматизації процесів, що супроводжуються шкідливими виділеннями;
- раціонального планування цехів і обладнання (ізоляції шкідливих речовин, ізоляція місць зберігання шкідливих речовин);
- влаштування місцевої вентиляції для відсмоктування шкідливих речовин безпосередньо від місця їх утворення;
- використання індивідуальних засобів (спецодягу, окулярів, шоломів, масок, протигазів та респіраторів, антисептичних паст і т. д.);
- контролю за станом повітряного середовища на робочих місцях;
- токсикологічної експертизи і гігієнічної стандартизації всіх хімічних речовин;

– проведення періодичних профілактичних медичних оглядів [78].

До самостійної роботи у лабораторії допускаються особи, яким виповнилося 18 років та які пройшли інструктаж з охорони праці на робочому місці, медогляд та мають відповідну освіту. На кожен одиницю обладнання лабораторія має паспорт підприємства—виробника, а на робочих місцях вивішені інструкції з експлуатації з урахуванням вимог біологічної безпеки. Для попередження отруєнь усі ємності мають етикетку з назвою реактиву, хімічною формулою, датою, токсичністю. Відходи хімічних реактивів та органічних розчинників зберігаються у спеціальних контейнерах. Роботу з отруйними речовинами та біологічним матеріалом виконували в гумових рукавицях та захисних окулярах. При виконанні експерименту робочі поверхні та нітрилові рукавички оброблялися дезінфікуючим розчином (70% спирт) [78].

У приміщенні лабораторії на видному місці знаходяться укомплектована аптечка із засобами першої медичної допомоги [80]. Мінімальне число персоналу в лабораторії при виконанні небезпечних робіт та вночі повинне бути не менше двох осіб [78].

4.2.1. Розрахунок загальнообмінної вентиляції для нормалізації температури робочого приміщення — медичної лабораторії «СІНЛАБ УКРАЇНА»

Підвищена температура робочого приміщення є небезпечним та шкідливим виробничим фактором. У лабораторії джерелом цього фактору у лабораторії були термостати, автоклави, сушильні шафи. У теплу пору року робота вказаних приладів призводить до підвищення температури повітря робочого приміщення до 34—38 °С при відносній вологості 40—60 %, що негативно впливає на організм працівника.

Інтенсивність теплового опромінення працюючих від відкритих джерел (нагрітий метал, скло, "відкрите" полум'я та ін.) не повинна перевищувати 140 Вт/м² [80].

Оскільки у лабораторії було щонаймеше 6 джерел додаткового тепловиділення (термостати, автоклави, сушильні шафи, дистильатори та електричні плитки), то можливо розрахувати повітрообмін (L_n) для нормалізації температури робочого приміщення.

При боротьбі з надмірним теплом необхідний повітрообмін визначається з умов асиміляції теплових надлишків об'ємом повітря, що подається, м³/год [81].

$$L_n = \frac{Q_{надл}}{c \cdot \rho_{пр} \cdot (t_{вид} - t_{пр})}$$

де $Q_{надл}$ — надлишкові тепловиділення, Вт;

c — питома теплоємність припливного повітря, в розрахунках беремо 1,05 Дж/(кг*К);

$\rho_{пр}$ — густина припливного повітря, в розрахунках беремо 1,3 кг/м³;

$t_{вид}$ — температура повітря, яке видаляється з приміщення, °К;

$t_{пр}$ — температура повітря, яке подається в приміщення, °К.

Враховуючи індивідуальні значення джерел додаткового тепловиділення у лабораторії сумарне значення $Q_{надл}$ становить 1000 Вт. Температура повітря, яке видаляється з приміщення ($t_{вид}$) — 38 °С або 305,17 °К, температура повітря, яке подається в приміщення ($t_{пр}$) — 20 °С або 294,16 °К. Розрахуємо необхідний повітрообмін L_n , що забезпечить оптимальні умови праці.

$$L_n = \frac{Q_{надл}}{c \cdot \rho_{пр} \cdot (t_{вид} - t_{пр})} = \frac{1000}{1,05 \cdot 1,3 \cdot (305,17 - 294,16)} = 66,53 \text{ м}^3/\text{год}.$$

Оскільки робоче приміщення невелике за об'ємом, то при виконанні подібних науково — дослідних робіт необхідною та достатньою умовою успішної роботи є використання системи кондиціонування повітря з індивідуальним регулюванням температури та об'єму повітря, що подається [81].

4.3. Забезпечення пожежної та вибухової безпеки в лабораторії під час дослідження визначення впливу імунологічних, метаболічних, інфекційних і генетичних факторів у розвитку чоловічого безпліддя

Вірогідними джерелами пожежі в рамках виконання роботи можуть бути: виникнення полум'я при перенавантаженні електричного обладнання (ламінарий бокс, Уф—лампи, електричні плитки, атоклави) та пошкодженні електропроводки; займання легкоокисних органічних та неорганічних речовин (етанол) при контакті з вогнем або з окисниками внаслідок порушення правил зберігання легкозаймистих речовин, використанні відкритого полум'я, прямий удар блискавки в будівлю [82].

Причиною пожеж може стати несправність електричних приладів.

На випадок пожежі у робочому приміщенні у відповідних місцях завжди повинні бути: пожежний рукав; шухляда з піском; азбестова ковдра; вогнегасник; чотирьохлористий вуглець. За умов виникнення пожежі в лабораторії всі наявні під рукою засоби гасіння необхідно негайно використовувати й одночасно викликати місцеву пожежну команду [82].

Попередження пожежі в лабораторії може досягатися:

- Меблі та обладнання мають розміщуватися таким чином, щоб забезпечувався вільний евакуаційний прохід до дверей виходу з приміщення (завширшки не менше 1 м).

- Евакуаційні шляхи та виходи необхідно постійно утримувати вільними, нічим не захащувати.

- У міру накопичення та після закінчення роботи горючі відходи слід прибирати у спеціально відведені сміттєзбірники.

- Електромережі, електроприлади і апаратура повинні експлуатуватися тільки у справному стані з урахуванням вказівок та рекомендацій підприємств — виготовлювачів

- У разі виявлення пошкоджень електромереж, вимикачів, розеток та інших електровиробів слід негайно вимкнути їх та вжити необхідних заходів щодо приведення у пожежонебезпечний стан.

- Документи, папір та інші горючі матеріали слід зберігати на відстані не менше 1м від електрощитів, електрозборок і електрокабелів; 0,5 м від електросвітильників; 0,6 м від сповіщувачів автоматичної пожежної сигналізації та 0,15 м від приладів центрального водяного опалення.
- Засоби протипожежного захисту слід утримувати у справному стані.
- Усі працівники повинні вміти користуватись наявними вогнегасниками, іншими первинними засобами пожежогасіння, знати місце їх знаходження.
- Відстань від найбільш віддаленого місця приміщення до місця розташування вогнегасника не повинна перевищувати 20м.
- максимально можливим застосуванням негорючих і важкогорючих речовин і матеріалів;
- обмеженням маси і об'єму горючих речовин, матеріалів та найбільш безпечним способом їх розміщення;
- підтримуванням концентрації горючих газів, пари, суспензій і окислювача в суміші за межею їх спалаху;
- підтримуванням температури і тиску горючого середовища, за якими розповсюдження полум'я неможливе;
- максимальною механізацією і автоматизацією технологічних процесів, пов'язаних з вживанням горючих речовин;
- встановленням пожежонебезпечного обладнання, по можливості, в ізольованих приміщеннях чи на відкритих площадках;
- застосуванням пристроїв захисту виробничого обладнання від ушкоджень і аварій, встановленням відключаючих, відсікаючих та інших пристроїв;
- У службових приміщеннях не допускається :
 - влаштовувати тимчасові електромережі, прокладати електричні проводи безпосередньо по горючій основі, експлуатувати світильники зі знятими ковпаками(розсіювачами);
- Захаращувати підступи до засобів пожежогасіння;

- Курити, використовувати легкозаймисті рідини;
- Проводити вогневі, зварювальні та інші роботи без спеціального дозволу;
- Вмикати електронагрівальні прилади (чайники, кип'ятильники тощо) без негріючих підставок та в місцях, де їх використання не передбачено (або заборонено) керівником (власником).
- Відповідальний за пожежний стан службових приміщень після закінчення роботи запов'язаний:
 - Оглянути приміщення, переконатись у відсутності порушень, що можуть призвести до пожежі;
 - Вимкнути освітлення, електроживлення приладів та обладнання (за виключенням електрообладнання, яке за вимогами технології повинно працювати цілодобово) [83].

На випадок пожежі у лабораторії застосовуються наступні заходи:

- приміщення з різною пожежною небезпекою розділені протипожежними перегородками з гіпсокартону із заповненням мінеральними плитами (границя вогнестійкості 1,25 години);
- у коридорах на шляхах евакуації персоналу передбачені протидимові та протипожежні перегородки;
- розміщення пожежних кранів виконано у пожежних шафах, на шляхах евакуації персоналу шафи розміщені у нішах;
- електропроводка за підвісною стелею виконана з кабелів з мідними жилами у оболонці, що не розповсюджує горіння;
- проводки кабелів та проводів крізь стіни виконані у обрізах сталевих труб та закриті вогнетривкою сумішшю;
- приміщення підприємства обладнані протипожежною сигналізацією [83].

4.4. Висновки до розділу

Проаналізувавши певні умови праці в ТОВ СІНЛАБ Україна, при цьому можна виділити ряд шкідливих та небезпечних виробничих факторів, які впливають на здоров'я і працездатність працівників. Відповідно до ГОСТ 12.0.003-74 на працівника у лабораторії діяли фізичні та хімічні небезпечні виробничі фактори.

РОЗДІЛ 5

ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Стрімке зростання чисельності населення Землі та його суттєві диспропорції у різних регіонах світу на фоні значного зниження народжуваності у країнах Європи стали провідною проблемою суспільства, а тому на Міжнародній конференції 1994 року у Каїрі під егідою Організації Об'єднаних Націй (ООН) було прийнято акт про репродуктивне здоров'я людини як головного пріоритету для національних програм охорони здоров'я.

Більшість авторів пов'язує погіршення сперматогенезу та збільшення інших патологічних станів репродуктивної системи чоловіків з впливом антропогенних забруднювачів довкілля, свідченням чого є зниження концентрації сперматозоїдів переважно у чоловіків промислово розвинутих країн Європи та Америки порівняно з мешканцями країн Азії та Африки [84-86].

На сьогодні досить гостро постає проблема безпліддя подружньої пари, яка обумовлена чоловічим фактором. Оскільки зниження показників еякуляту спостерігається відносно недавно, можна припустити, що однією з основних причин таких змін є погіршення екологічної ситуації.

Протягом останніх 50—ти років швидке розширення хімічної промисловості як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються, призвело до викиду в навколишнє середовище безлічі шкідливих речовин. Репродуктивна система чоловіка дуже чутлива до цих факторів навколишнього середовища, які можуть призвести до безпліддя. Чоловіче безпліддя розглядається як зміна концентрації сперми та / або рухливості та / або морфології щонайменше в одному зразку з двох аналізів сперми, які були здані з інтервалом у 4 тижні [87].

Основними причинами погіршення сперми чоловіків може бути порушення ендокринної та репродуктивної системи чоловіків: тестикулярна недостатність, непрохідність, крипторхізм, ідіопатичне безпліддя, варикоцеле, еректильна або еякуляторна дисфункція, а також фактори способу життя (стрес, паління, алкоголь,

вплив хімічних факторів навколишнього середовища, що мають естрогенну активність, урбанізація тощо). Нижче розглянемо основні фактори навколишнього середовища, які негативно позначаються на репродуктивній здатності чоловіків [88].

Гіпотестостеронемія у чоловіків, що контактують з діоксинами, індукує зміщення співвідношення їхнього потомства у бік збільшення жіночої статі, тобто фемінізуючий вплив діоксинів проявляється не тільки на організмовому, а й на популяційному рівнях, а сегрегація статі відбувається вже на етапі запліднення [88].

Діоксини та діоксиноподібні сполуки є індукторами цитохромів P450, які інактивують ксенобіотики. Проте небезпека діоксинів для чоловіків полягає у тому, що вони, на відміну від активності у жіночому організмі, через арилвуглеводневий рецептор (AhR) стимулюють саме токсифікуючу лізоформу цитохромів — CYP4501A1, з чим пов'язані мутагенез, канцерогенез, зміни метаболізму статевих стероїдних гормонів тощо [88].

Згідно з даними вміст діоксинів та діоксиноподібних сполук у сумарних пробах сперми чоловіків, що мешкають в екологічно несприятливих регіонах, перебуває у межах 85,1948,5 пг/г ліпідів, за відповідних рівнів у крові від 67 до 324 пг/г ліпідів, що значно вище від величин, знайдених у спермі та крові американських ветеранів та мешканців В'єтнаму, що зазнали дії "помаранчевого агента". Негативний вплив діоксинів та діоксиноподібних сполук підтверджується і дослідженнями, якими встановлено пряму залежність між їх вмістом у спермі та розвитком патоспермії ($r=0,78$; $p=0,04$).

Незважаючи на те, що у більшості країн світу використання ДДТ заборонене з 1970 року, його вміст в об'єктах довкілля та організмі людини зменшується досить повільно. Свідченням негативного впливу ДДТ на репродуктивну систему чоловіків є зниження рухливості сперматозоїдів, збільшення частоти вроджених вад у дітей, батьки яких зазнали тривалого впливу ДДТ [10]. В основі його репродуктивної токсичності полягають антиандрогенні властивості, зумовлені властивістю токсикантів зв'язуватись з андрогенними рецепторами і активно конкурувати з тестостероном, інгібувати транскрипцію відповідних генів і викликати, таким

чином, порушення діяльності регуляторних центрів і органів репродуктивної системи [84].

Важкі метали (свинець (Pb), кадмій (Cd), ртуть (Hg)), які потрапляють в організм людини з забрудненою водою та їжею або через контакт із забрудненим повітрям і ґрунтом, негативно впливають на чоловічу репродуктивну систему, спричиняючи порушення гіпоталамічної осі з гіпофізом, або, безпосередньо впливають на сперматогенез, погіршуючи якість сперми [35]:

- концентрація свинцю в крові >35 мкг/дл призводить до зниження рухливості (< 50 %) та частки морфологічно нормальних сперматозоїдів (40 мкг/дл) спостерігається зменшення кількості сперматозоїдів [35];

- у чоловіків з високою концентрацією кадмію в еякуляті (65 мкг/дл) спостерігається зменшення кількості сперматозоїдів та їх рухливості до 36% [34];

- високі концентрації ртуті в крові (40,6 ммоль/л) призводили до зменшення прогресивно—рухомих (морфологічно нормальних (< 14 %) сперматозоїдів, а також зниження їх концентрації [11]; у Гонконзі було виявлено, що рівень ртуті у волоссі безплідних чоловіків на 40% вищий, ніж у здорових [34].

Серед важких металів особливо небезпечними для статевої системи людини у разі їх надмірного надходження є свинець, кадмій, ртуть, марганець, хром [34].

Негативний вплив свинцю на сперматогенез, що проявляється у зниженні концентрації, загальної кількості, кількості рухливих та життєздатних сперматозоїдів, сироваткового рівня тестостерону та естрадіолу, показано у праці [34].

Бісфенол А, фталати, поліхлоровані біфеніли, дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ), діоксин пригнічують дію природних ендогенних гормонів або порушують регуляторну функцію ендокринної системи, чим спричинюють негативний вплив на репродуктивну систему чоловіка [43].

Alejandro Olive зі співробітниками проводили аналіз еякуляту населення аграрного району Літорал Сур в Аргентині, який показав, що у чоловіків, які працюють в сільському господарстві з пестицидами великі об'єми сперми, проте низькі концентрації сперматозоїдів та їх рухливість. Тобто, пестициди негативно

впливають на сперматогенез, рухливість, життєздатність, морфологію сперматозоїдів та їх кількість, а також спричинюють порушення ДНК сперматозоїдів. У чоловіків, які контактують з пестицидами підвищується загроза смерті плода від вроджених аномалій, а також знижується здатність сперматозоїдів до запліднення під час використання допоміжних репродуктивних технологій [43].

Метаболіти ДДТ (p, p'—ДДТ і p, p'—ДДЕ) блокують андрогенні рецептори, спричинюють зниження частки рухливих та збільшення патологічних (з дефектом хвоста) сперматозоїдів. У 46,6% чоловіків, в крові яких накопичуються p, p'—ДДЕ, виявлено неповну конденсацію хроматину сперматозоїдів [43].

Фталати використовуються у виробництві автомобілів, медичних матеріалів, пластмаси, контейнерів для напоїв, покритті металевих банок тощо. Перинатальна експозиція різних ефірів фталату навіть у низьких дозах змінює розвиток репродуктивного тракту чоловіків, викликаючи недорозвинення та агенезію епідидиму [43].

Бісфенол А, який застосовують у виробництві пластикових пляшок, присосок, внутрішньому покритті банок для харчових продуктів, може спричинити крипторхізм, гіпоспадію, низьку кількість сперми та рак яєчок. Навіть дуже низька доза бісфенолу А може викликати передчасне статеве дозрівання, низький рівень сперми, гіперплазію простати тощо [43].

На сьогодні вченими доведений факт негативного впливу на репродуктивну систему радіоактивного та електромагнітного випромінювання. Через сім років після аварії на Чорнобильській атомній станції ізраїльськими вченими проводилися дослідження впливу радіоактивного випромінювання на якість сперми чоловіків, які працювали ліквідаторами на місці аварії. Виявлено зниження репродуктивного потенціалу чоловіків, погіршення рухливості сперматозоїдів, збільшення відсотка патологічних сперматозоїдів (відхилення стосувалися насамперед голови) та посилення вакуолізації, а також ультраморфологічні аномалії в ядрах сперматозоїдів [36].

Пошкодження ДНК сперматозоїдів (посилення фрагментації та загального метилювання геномної ДНК) залежить від дози опромінення: опромінення статевих залоз чоловіка дозою 3,5— 6 Зв може призвести до постійного безпліддя та збільшення ризику виникнення вроджених аномалій у нащадків; дія менших доз (більше 150 мЗв) призводить до тимчасового безпліддя [36].

Досліди, проведені на гризунах показали, що вплив радіоактивного випромінювання призводить до пошкодження генів на кожному етапі сперматогенезу, однак найбільш радіочутливими у цьому відношенні є гаплоїдні сперматиди. Довготривалий вплив електромагнітного випромінювання (стільникові телефони, ноутбуки, мікрохвильові печі, Wi—Fi) викликає гемодинамічні розлади та порушення цитоархітектоники сперматогенних клітин, пошкодження ДНК через посилений оксидативний стрес, канцерогенез яєчок, виникнення глибоких морфологічних змін сперматозоїдів, зміну кількісних та якісних показників еякуляту (кількість сперматозоїдів, їхня рухливість і осмотична резистентність) [36].

ВИСНОВКИ

1. При визначення в еякуляті стану його у чоловіків зворих на безпліддя визначаються такі показники, як АСАТ,. Антиспермальні антитіла, які виявляються в крові або рідинах репродуктивного тракту, виступають одним з імунологічних факторів безпліддя. Для вирішення імунологічного безпліддя можна запропонувати такі етапи: десенсибілізувальна терапія (антиалергійні препарати: для посилення імуносупресії використовують глюкокортикоїди), імуномодулятори (препарати замісної та імуномодельовальної терапії: препарати тилорону, глутаксиму, імуноглобулінів).

2. Однією з причин зниження чоловічої фертильності є уrogenітальні інфекції. До патогенних мікроорганізмів відносяться *Chlamydia trachomatis* і *Mycoplasma genitalium*, а *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum / parvum* входять у велику групу умовно—патогенних мікроорганізмів, які викликають захворювання за певних умов. Для вирішення бактеріоспермії у чоловіків, які страждають на безпліддя застосовують: антибактеріальну, імунокоригувальну терапію, ензимотерапія, гепатопротектори, фітопрепарати, вітамінотерапія.

3. Приблизно у 30% пацієнтів з хромосомними абераціями серед клінічних проявів відзначаються аномалії статевої системи, що призводять до порушення репродуктивної функції. До найбільш поширених аномалій статевих хромосом відносяться структурні порушення (структурні перебудови Y—хромосоми, такі як транслокації, делеції, дуплікації, інверсії), а також чисельні порушення каріотипу, такі як синдром Кляйнфельтера (каріотип 47XXY), дисомія (каріотип 47 XYU) або синдром Y—полісомії.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aitken R.J. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa / R.J. Aitken, A.J. Koppers // *Asian J. Androl.* — 2011. — Vol. 13, No. 1. — P. 36—42.
2. Брагина Е.Е. Количественное ультраструктурное исследование хроматина сперматозоидов при нарушении фертильности / Е.Е. Брагина, В.А. Замятина, Е.Н. Бочарова и др. // *Андрология и генитальная хирургия.* — 2009. — Т. 1. — С. 44—49.
3. Брагина Е.Е. Патозооспермия: электронно—микроскопическая диагностика генетически обусловленных и приобретенных форм мужского бесплодия / Е.Е. Брагина, Е.Н. Бочарова, Р.А. Абдумаликов и др. // *Андрология и генитальная хирургия.* — 2003. — № 3—4. — С. 31—35.
4. Ворник Б.М. Этапная диагностика бесплодия у мужчин, страдающих сексуальными расстройствами: мет. рек. / Б.М. Ворник. — М., 1981. — 24 с.
5. Банникова Е.А. Генетика эндокринных заболеваний / Е.А. Банникова, Т.И. Бужиевская, Е.М. Сильванская. — Киев: Наук. думка, 1993. — 400 с.
6. Aitken R.J. Relative Impact of Oxidative Stress on the Functional Competence and Genomic Integrity of Human Spermatozoa / R.J. Aitken, E. Gordon, D. Harkiss, et al. // *Biology of Reproduction.* — 1998. — Vol.11. — P.1037—1046.
7. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко. — СПб.: Медиа Пресс, 1999. — 432 с.
8. Abasalt H.C. Lipid peroxidation and large—scale deletions o mitochondrial DNA in asthenoteratozoospermic patients / H.C. Abasalt, J.S. Gholamali, G.C. Maryam // *Indian J Biochem Biophys.* — 2013. — Vol. 50, No. 6. — P. 492—499.
9. Шевченко Е.А. Урогенитальные инфекции и хронические воспалительные процессы репродуктивной системы / Е.А. Шевченко, А.А. Артефиксова // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2010 — С. 25—27.
10. Ширшова Л.С. Аномалии и варианты хромосом у бесплодных мужчин с азооспермией / Л.С. Ширшова, Д.И. Кристесашвили // *Хромосомы человека в норме и при патологии: сб.науч.тр.* — М., 1989. — С.117—123.

11. Черешнев В.А. Иммунологические и генетические факторы нарушения репродуктивной функции / В.А. Черешнев, И.В. Рыбина, Я.Б. Бейкин и др. — Екатеринбург: УрО РАН, 2005. — 176 с.
12. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие / И.А. Тюзиков // Андрология и генитальная хирургия. — 2013. — С. 5—10.
13. Назаров С.Б. Влияние антиспермальных антител на интенсивность свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность спермальной плазмы мужчин при нарушении репродуктивной функции С.Б. Назаров, Г.Н. Кузьменко. // Проблемы репродукции. — 2010. — С. 60—62.
14. Говалло В.И. Клеточные и гуморальные факторы, подавляющие иммунитет при беременности / В.И. Говалло, Н.В. Стрижова, И.Д. Алиханова // Тезисы IV международного симпозиума по иммунологии репродукции. —София, 1978. — С. 169— 170.
15. Говалло В.И. Иммунология репродукции / В.И. Говалло. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
16. Калашникова Е.А. Альфа—2—микроглобулин фертильности (гликоделин) как возможный иммунодепрессивный фактор антиспермального иммунитета / Е.А. Калашникова, С.Н. Кокаровцева, М.И. Марицкая и др. // Мед. иммунология. — 2003. — Т.5, № 3—4. — С. 336—337.
17. Калашникова Е.А. Антигены сперматозоидов и антиспермальныеантитела, ассоциированные с бесплодием / Е.А. Калашникова // Проблемы репродукции. — 2004. — № 4. — С. 55—60.
18. Евдокимов Е.Е. Нарушение сперматогенеза при варикоцеле — патогенез и прогноз лечения / Е.Е. Евдокимов, Т.О. Семенов // Урология и генитальная хирургия. — 2006. — № 3. — С.12—18.
19. Назаров С.Б. Влияние антиспермальных антител на интенсивность свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность спермальной плазмы мужчин при нарушении репродуктивной функции С.Б. Назаров, Г.Н. Кузьменко. // Проблемы репродукции. — 2010.— С. 60—62.

20. Водянова Т.В. Оценка цитокинового статуса организма экспериментальных животных при моделировании инфекционного процесса возбудителями внутрибольничных инфекций / Т.В. Водянова, М.А. Шибаета, Ю.Ю. Елисеев и др. // Медицинская иммунология. — 2007. — С. 126 — 127.
21. Вербицкий М.Ш. Перекрестно реагирующие антигены блестящей зоны яйцеклеток млекопитающих / М.Ш. Вербицкий, И.П. Папзов, В.И. Шошев // Онтогенез. — 1980. — № 6. — С. 583—593.
22. Курило Л.Ф. Структура наследственных нарушений репродуктивной системы / Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко, Т.М. Сорокина и др. Акушерство и гинекология. — 2001. — № 3. — С.32—35.
23. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко—диагностических лабораториях лечебно—профилактических учреждений: приказ № 535 Минздрав СССР. — М., 1985.
24. Рябинченко Е.В. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов / Е.В. Рябинченко, Л.Г. Веткова, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2004. — № 3. — С. 98—105.
25. Савичева А.М. Генитальные микоплазмозы и вызываемая им патология / А.М. Савичева, М.А. Башмакова // Лечащий врач. — 2008 С. 11—16.
26. Файзуллин Л.З. Роль полиморфизма гена ароматазы (CYP19) в развитии бесплодия у мужчин с ожирением / Л.З. Файзуллин, О.Х. Тажетдинов, В.Н. Карнаухов и др. // Акушерство и гинекология. С. 76—80.
27. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко. — СПб.: Медиа Пресс, 1999. — 432 с.
28. Сухих Г.Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. — М.: ГОЭТАР—Медиа, 2010. — 734 с.
29. Курило Л.Ф. Количественный кариотипический анализ состава незрелых половых клеток из эякулята / Л.Ф. Курило, И.А. Любашевская, В.П. Дубинская // Урология и нефрология. — 1993. — № 5. — С. 45—47.

30. Курило Л.Ф. Анализ патологии сперматогенеза различной этиологии по эякуляту / Л.Ф. Курило, В.П. Дубинская, Т.В. Остроумова // Проблемы репродукции. — 1995. — № 3. — С.33— 38.
31. Курило Л.Ф. Возможности цитогенетического исследования мейоза при мужском бесплодии / Л.Ф. Курило // Цитология и генетика. 1989. С.63—70.
32. Курило Л.Ф. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной жидкостью / науч. ред., проф. Л.Ф. Курило. — М.: МедПресс, 2001. — 144 с.
33. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) / А.И. Никитин. — Санкт_Петербург: ЭЛБИ_СПб, 2005. — 216 с.
34. Андрусина И.Н. Морфофункциональные изменения сперматогенеза при воздействии свинца и кадмия на самцов белых крыс / И.Н. Андрусина // Современные проблемы токсикологии. — 1999. — № 2. — С. 22-26.
35. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. — Днепропетровск: АРТ_ПРЕСС, 2004. — 148 с.
36. Мамина В.П. О механизмах действия малых доз ионизирующей радиации на сперматогенный эпителий / В.П. Мамина // Проблемы репродукции.
37. Люлько А.А. Влияние ионизирующего излучения на половую функцию и сперматогенез / А.А. Люлько, В.П. Стусь. — Днепропетровск: Пороги, 1995. — 257 с.
38. Брагина Е.Е. Электронно—микроскопическое исследование сперматозоидов как функциональный тест спермиологического обследования / Е.Е. Брагина. // Руководство по сперматологии. — 2002. — С. 2—12.
39. Долгов В.В. Лабораторная диагностика мужского бесплодия / В.В. Долгов, С.А. Луговская, И.И. Миронова и др. — М.; Тверь, 2006. — 146 с.
40. Курило Л.Ф. Некоторые этапы дифференцировки пола, развития половых клеток и органов половой системы человека / Л.Ф. Курило // Проблемы репродукции. — 1996. — № 2. — С. 62—70.

41. Айзикович Б.И. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему / Б.И. Айзикович, И.В. Айзикович, О.Ю. Верба и др. // Иммунология. — 2008. — № 3. — С. 191—193.
42. Ворник Б.М. Этапная диагностика бесплодия у мужчин, страдающих сексуальными расстройствами: мет. рек. / Б.М. Ворник.
43. Влияние химических факторов на состояние мужской репродуктивной системы (обзор литературы) / Д.Л. Луцкий, С.В. Выборнов, А.М. Луцкая и др. // Проблемы репродукции. — 2009. — № 6. — С. 48_64.
44. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 124—128.
45. Кетлинский С.А. Взаимодействие между гормонами и цитокинами в регуляции гипоталамус — гипофизарной — адреналовой оси / С.А. Кетлинский // Медицинский академический журнал. — 2008. С. 51 — 60.
46. Гоголевская И.К. Y— хромосома и мужское бесплодие / И.К. Гоголевская, П.А. Гоголевский // Проблемы репродукции. — 1999. С. 26—34.
47. Ворсанова С.Г. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин / С.Г. Ворсанова, В.О. Шаронин, Л.Ф. Курило // Проблемы репродукции. — 1998. — Т.4, № 2. — С.12—18.
48. Гоголевская И.К. Y— хромосома и мужское бесплодие / И.К. Гоголевская, П.А. Гоголевский // Проблемы репродукции. — 1999 С. 26—34.
49. Гормональний стан у чоловіків зі статевими розладами, які мешкають у зоні інтенсивнопромислового забруднення / О.В. Люлько, С.В. Берестенко, В.П. Стусь, С.І. Баранник // Урологія. — 2003. — № 3. — С. 75-79.
50. Айала Ф. Современная генетика: в 3 тт. / Ф. Айала, Дж.Кайгер. — М.: Мир, 1987. — 336 с.
51. Брагина Е.Е. Количественное ультраструктурное исследование хроматина сперматозоидов при нарушении фертильности / Е.Е. Брагина, В.А. Замятина, Е.Н. Бочарова и др. // Андрология и генитальная хирургия.

52. Брагина Е.Е. Патозооспермия: электронно—микроскопическая диагностика генетически обусловленных и приобретенных форм мужского бесплодия / Е.Е. Брагина, Е.Н. Бочарова, Р.А. Абдумаликов и др. // Андрология и генитальная хирургия. — 2003. — № 3—4. — С. 31—35.
53. Ворсанова С.Г. Молекулярно—цитогенетическая диагностика наследственных болезней, связанных с различными аномалиями хромосом X / С.Г. Ворсанова, Ю.З. Юров, И.А. Александров // Педиатрия С.78—80.
54. Древаль А.В. Роль гормональных факторов в становлении мужской репродуктивной системы: лекция / А.В. Древаль // Андрология и генитальная хирургия. — 2001. — № 1. — С. 11—17.
55. Захаров А.Ф. Хромосомы человека: атлас / А.Ф. Захаров, В.А. Бенюш, Н.П. Кулешов, Л.И. Барановская. — М.: Медицина, 1982. — 236 с.
56. Кирпатовский И.Д. Патология и коррекция пола / И.Д. Кирпатовский, И.В. Голубева. — М.: Изд—во РУДН, 1992. — 210 с.
57. Китаев Э.М. Короткая схема стимуляции сперматогенеза гонадотропинами в процедурах вспомогательной репродукции / Э.М. Китаев, А.И. Никитин, А.А. Молчанов // Проблемы репродукции. — 1999 С. 32— 34.
58. Коган М.И. Морфологические эквиваленты иммунного бесплодия при варикоцеле / М.И. Коган, Д.В. Сизякин, И.С. Дерижанова // Андрология и генитальная хирургия. — 2000. — № 1. — С. 41—45.
59. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико—генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, О.Е. Блинников и др. — М.: Практика, 1996. — 410 с.
60. Коненков В.И. Цитокиновые полигенные комплексы — маркеры индивидуальной настройки состояния цитокиновой сети здорового человека и пациентов с заболеваниями различной природы / В.И. Коненков // Аллергология и иммунология. — 2011. — Т.12, № 2. — С. 191—194.
61. Кулешов Н.П. Современные проблемы в клинической цитогенетике / Н.П. Кулешов // Современные проблемы в клинической цитогенетике: сб. науч. тр. — М., 1991. — С. 91—146.

62. Мартенова А.А. Иммунологические аспекты мужской инфертильности при урогенитальном хламидиозе / А.А. Мартенова, Н.Ю. Стогникова // Медицинская Иммунология С. 339—340.
63. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующего излучения / Ю.И. Москалев. — М.: ВИНТИ, 1991. — 463 с.
64. Останин А.А. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека А.А. Останин, Б.И. Айзикевич // Проблемы репродукции. С. 65—74.
65. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях / М.А. Пальцев // Архив патологии. — 1996 — С. 3 — 7.
67. Савичева А.М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций / А.М. Савичева // Трудный пациент. — 2007. — Т. 1, № 5. — С. 21—28.
68. Симпсон Д.Л. Генетика в акушерстве и гинекологии / Д.Л. Симпсон, М.С. Голбус, Э.О. Мартин и др. — М.: Медицина, 1985. — 352 с.
69. Сокур С.А. Взаимосвязь патозооспермии и анеуплоидии хромосом сперматозоидах и эмбрионах в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.А. Сокур, Н.В. Долгушина, Ж.И. Глинкина // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 3. — С. 10—13.
70. Abasalt H.C. Lipid peroxidation and large—scale deletions o mitochondrial DNA in asthenoteratozoospermic patients / H.C. Abasalt, J.S. Gholamali, G.C. Maryam // Indian J Biochem Biophys. — 2013. — Vol. 50, No. 6. — P. 492—499.
71. Abdalla M.I. Endocrine profile of semen in subfertile males with varicocele / M.I. Abdalla, I.I. Ibrahim, S.M. Girgis, et al. // Arch. Androl. — 1981. — Vol.6, No. 2. — P.175—179.
72. Afzelius B.A., Eliasson R. Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa / B.A. Afzelius, R. Eliasson // J. Cell Biol. — 1975. P. 225—232.
73. ГОСТ 12.0.003-74. Система стандартов безопасности труда. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.

74. Постанова № 42 від 01.12.99 - Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень ДСН 3.3.6.042-99.
75. ДСН 3.3.6.037-99. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку.
76. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.
77. ГОСТ 12.1.029-80 "Система засобів безпеки праці. Засоби і методи захисту від шуму. Класифікація".
78. ГОСТ 12.4.080-79 ССБТ. Светофильтры стеклянные для защиты глаз от вредных излучений на производстве. Технические условия.
79. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях / С. Г. Дроздов, Н. С. Гарин, Л.С. Джиндоян, В.М. Тарасенко. — АМН СССР. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.
80. Определение интенсивности теплового излучения [Электронный ресурс]: учебное электронное текстовое издание / В.С. Мушников, И.Н. Фетисов, Е.Е. Барышев. - Екатеринбург: Изд-во ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2005. - 15 с.
81. Методичні вказівки до дипломного проекту «Розрахунок загальнообмінної вентиляції» з розділу «Охорона праці» /Укладачі: Л.О.Гурець, О.П.Будьоний.— Суми: Видавництво СумДУ, 2010. — 23с.
82. Захаров Л. П. Техника безопасности в химических лабораториях. Л.: Химия, 1985. — 184 с.
83. Иванов Б. И. Пожарная безопасность в химических лабораториях. М.: Химия, 1988. — 112 с.
84. Akinloye, O., Arowojolu, A. O., Shittu, O. B. & Anetor, J. I. (2006). Cadmium toxicity: A possible cause of male infertility in Nigeria. *Reproductive Biology*, 6, 17-30. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/230824698_Cadmium_toxicity_a_possible_cause_of_male_infertility

85. Auger, J., Kunstmann, J. M., Czyglik, F., & Jouannet, P. (1995). Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *The New England Journal of Medicine*, 332, 281-282.

86. Axelsson, J., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., & Giwercman, A. (2011). No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Human Reproduction*, 26 (5), 1012-1016. doi:10.1093/humrep/der045.

87. Kumar, N., & Singh, K. A. (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8 (4), 191-196. doi: 10.4103/0974-1208.170370.

88. Bayasgalan, G., Naranbat, D., & Radnaabazar, J. (2004). Male infertility: Risk factors in Mongolian men, 305-311.