

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра фізіології, імунології і біохімії  
з курсом цивільного захисту та медицини  
(повна назва кафедри)

Кваліфікаційна робота

магістра


(рівень вищої освіти)

Тема: Стан сперматогенезу та його порушення при простатиті на фоні цукрового діабету

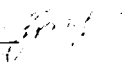
Виконав: студент II курсу, групи 8.0918-б  
спеціальності 091 Біологія  
(код і назва спеціальності)  
освітньої програми Біологія  
(код і назва освітньої програми)

В. С. Дорошенко

(ініціали та прізвище)

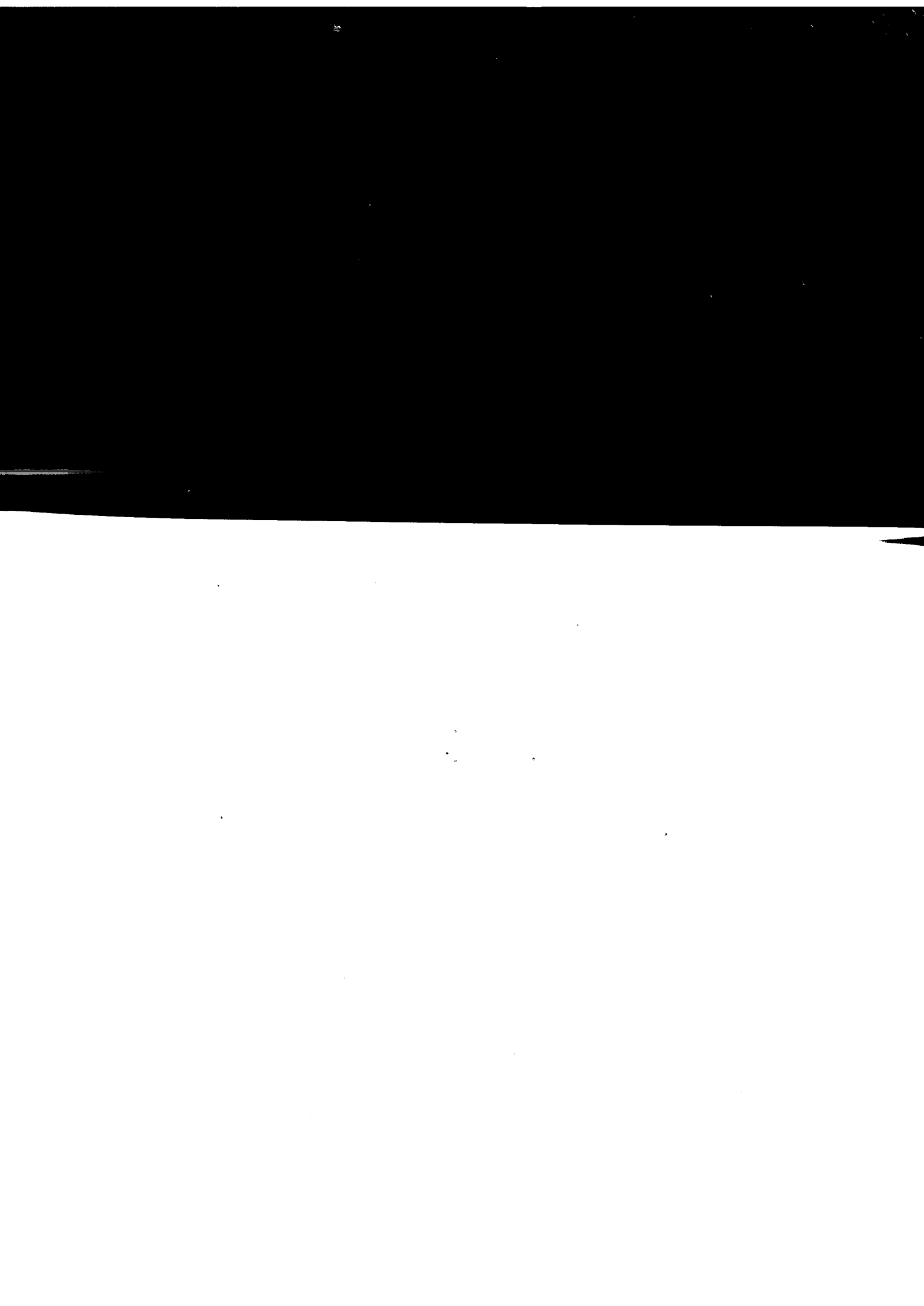
Керівник професор, д.б.н. Ю.В.Єщенко 

(посада, вчене звання, науковий ступінь, підпис, ініціали та прізвище)

Рецензент доцент, к.б.н. В. Ю. Задорожня 

(посада, вчене звання, науковий ступінь, підпис, ініціали та прізвище)

Запоріжжя  
2020



**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет

Катедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та  
заповіді

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія

Кваліфікаційна програма Біологія

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри \_\_\_\_\_ В.Д. Бовт

« 01 » грудень 2019 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТОВІ**

Дорошенку Володимирі Сергійовичу

Тема роботи: Стан сперматогенезу та його порушення при простатиті на фоні  
діабету

Автор роботи Єщенко Юлія Віталіївна, д.б.н., професор

Затверджені наказом ЗНУ від « 12 » червня 2019 року № 940-с

Дата подання студентом роботи грудень 2019 року

Вхідні дані до роботи кваліфікаційна робота бакалавра, мазки сперми  
дівчачі

Вимоги розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно  
розв'язати): 1) вивчити шляхи впливу діабету та простатиту на сперматогенез;  
2) проаналізувати показники інтенсивності цитохімічної реакції дітізону та флокси  
в спермі; 3) проаналізувати морфо метричні показники сім'яників щурів з  
діабетом та простатитом

Вимоги графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 3  
рисунки та 14 рисунків.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Клімова О.О., к.б.н., старший викладач	<i>Клімова О.О.</i> 12.09.18	<i>Клімова О.О.</i> 14.01.19

7. Дата видачі завдання 11.02.2018р.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд наукової літератури, написання розділу 1	жовтень-грудень 2018	виконано
2.	Засвоєння техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. написання відповідного розділу	січень-лютий 2018-2019	виконано
3.	Проведення експериментальних досліджень, оформлення результатів експерименту. Написання розділу	квітень-липень 2019	виконано
4.	Статистична обробка даних	жовтень 2019	виконано
5.	Написання розділів кваліфікаційної роботи	листопад 2018	виконано
6.	Формування доповіді та оформлення демонстраційних матеріалів до захисту	грудень 2019	виконано

Студент

*В.С. Дорошенко*

В.С. Дорошенко

Керівник роботи

*Ю.В. Єщенко*

Ю.В. Єщенко

**Нормоконтроль пройдено**

Нормоконтролер

*О.О. Клімова*

О.О. Клімова

## РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 66 сторінках друкованого тексту, містить 3 таблиці та 13 рисунків. Список літератури включає 58 джерел.

Об'єктом дослідження були 38 самців білих статевозрілих щурів лінії Wistar.

Актуальність роботи зумовлено збільшенням випадків чоловічої безплідності, про що свідчить більшість авторів. За останні 20 років кількість інфертильних чоловіків зросла з 30% до 50%. Серед усіх причин безпліддя частка чоловічого безпліддя становить 25-50%. Положення зумовлене багатоаспектністю факторів, що притаманні сьогоденню.

Один із шляхів до чоловічої інфертильності є цукровий діабет. Станом на 01.01.2011 р. в Україні кількість зареєстрованих хворих на цукровий діабет досягла 1 221 300 осіб, що становить 2667,6 на 100 тис. населення. У структурі ендокринних захворювань цукровий діабет посідає друге місце (31,88%) після патології щитоподібної залози (46,67%).

Метою нашої роботи було дослідити шляхи та наслідки впливу простатиту при діабеті II типу на сперматогенез щурів.

Для досліджень були використані наступні методи досліджень: морфометричні вимірювання, лабораторні цитохімічні методи, статистична обробка.

В результаті проведених досліджень було проаналізовано морфометричні зміни сім'яників білих щурів, та зміни інтенсивності цитохімічної реакції флоксину та дітізону у спермі при штучному діабеті, та абактеріальному простатиті.

Новизна роботи полягає в поєднанні та знаходження нерозривного зв'язку, залежності між діабетом, простатитом та патологічними змінами чоловічої репродуктивної системи.

ДІАБЕТ II ТИПУ, СПЕРМАТОГЕНЕЗ, СІМ'ЯНИКИ, СПЕРМА, ЦИНК, ДІТІЗОН, ФЛОКСИН, ПРОСТАТИТ.

## ABSTRACT

This work is outlined on 66 pages of printed text, contains 3 tables and 11 drawings. References include 58 sources.

The subject of the study was 38 males of white indigenous, sexually mature rats.

The urgency of the work is due to an increase in cases of male infertility as evidenced by the majority of authors. In particular, over the past 20 years, the number of infertility men has increased from 30% to 50%. The situation is conditioned by the multidimensional factors inherent in the present. One of the ways to male infertility is diabetes. As of 01.01.2011 in Ukraine the number of registered patients with diabetes has reached 1 221 300 people, which is 2667,6 per 100 thousand population. In the structure of endocrine diseases, diabetes mellitus is second only (31,88%) after pathology of the thyroid gland (46,67%).

There is an increase in the prevalence of diabetes in Ukraine (by 26% from 2005 to 2010).

The purpose of our work was to investigate the ways and effects of exposure to artificial diabetes type II diabetes on spermatogenesis in rats.

For research, the following research methods were used: morphometric measurements, laboratory cytochemical methods, statistical processing.

As a result of the research, morphometric changes in white rats' spermatozoa were analyzed, and changes in the intensity of the cytochemical reaction of phloxin and nitroblue in sperm with type II diabetes mellitus.

The novelty of the work is to combine and find an inextricable connection, the relationship between diabetes and pathological changes in the male reproductive system.

TYPE II DIABETES, SPERMATOGENESIS, TESTICLES, SPERM, ZINC, DITHIZONE, FLOXIN, PROSTATIT.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	8
ВСТУП.....	9
ОБГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	11
1.1 Визначення поняття. Класифікація захворювання .....	11
1.2 Клінічні ознаки діабету.....	13
1.3 Ускладнення.....	14
1.4 Інсулінотерапія .....	17
1.5 Діабетогенна активність екзогенних речовин .....	20
1.6 Проблеми сперматогенезу .....	21
1.7 Групи патологічних впливів на сперматогенез.....	23
1.7.1 Регуляція утворення чоловічих статевих клітин.....	25
1.8 Шляхи впливу діабету на сперматогенез.....	26
1.8.1 Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною .....	27
1.8.2 Роль цинку для сперматозоїдів .....	29
1.8.3 Рівні цинку в насінневій плазмі і їх кореляція з чоловічим безпліддям....	32
1.9 Фертильність при діабеті.....	33
1.9.1 Хронічний простатит .....	36
1.9.2 Взаємозв'язок простатиту та чоловічого безпліддя.....	37
2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1 Схема досліджу .....	38
2.2 Цитохімічне дослідження сперми шурів .....	39
2.3 Морфометричне дослідження сім'яників білих шурів.....	40
2.4 Статистичні методи обробки даних .....	41
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	44
3.1 Цитохімічне дослідження .....	44

3.2 Морфометричне дослідження сім'яників самців білих щурів .....	49
4 ОХОРОНА ПРАЦІ .....	55
ВИСНОВКИ.....	61
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	62
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ .....	63



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГГ – гіперглікемія

ЕД – еректильна дисфункція

ХО – хлібна одиниця

ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

На сьогоднішній день, спостерігається збільшення випадків захворювання на цукровий діабет (ЦД) та фертильності у чоловіків. Дані отримані (Лучицький В. В., Лучицький В. Є., Складаннат І. І., Зубкова Г. А.) свідчать про значні порушення сперматогенезу у чоловіків, які хворіють на ЦД 1 та 2 типу. Більш виражені порушення сперматогенезу (зменшення об'єму еякуляту та кількості сперматозоїдів у всьому еякуляті) спостерігалися у хворих на ЦД 2 типу, ніж у чоловіків, хворих на ЦД 1 типу. Сперматологічні дослідження, проведені іншими авторами, також демонструють високу дисперсність отриманих результатів. Так, І. М. Агбаїє досліджуючи сперму у 27 чоловіків з ЦД 1 типу та у 29 чоловіків без діабету (середній вік 30 років), встановили що у чоловіків з ЦД 1 типу спостерігалось зменшення об'єму сперми в порівнянні з контролем, але даний показник знаходився в межах нормальних коливань за стандартами ВОЗ. Кількість сперматозоїдів, їх рухливість та структура не відрізнялися від аналогічних показників у здорових чоловіків. За даними, у чоловіків з ЦД 1 типу були статистично значуще зниженими об'єму еякуляту, концентрація та рухливість сперматозоїдів, але значно підвищувались в'язкість сперми та кількість патологічних форм. В той же час, усі показники спермограми, за виключенням рухливості сперматозоїдів, знаходилися в межах нормальних коливань цих параметрів згідно стандартів ВОЗ.

Станом на 1.01.2011 р. в Україні кількість зареєстрованих хворих на цукровий діабет досягла 1 221 300 осіб, що становить 2667,6 на 100 тис. населення. У структурі ендокринних захворювань цукровий діабет посідає друге місце (31,88%) після патології щитоподібної залози (46,67%).

Відзначають підвищення показника поширеності цукрового діабету в Україні (на 26% з 2005 року до 2010). Частіше цукровий діабет спостерігають серед населення промислово розвинених регіонів, однак показник поширеності

Більше залежить від стану профілактичної діяльності (раннє активне виявлення хворих на ЦД 2-го типу). Найвищі показники поширеності ЦД у Хмельницькій (3584,1 на 100 тис. населення), Черкаській (3531,2) та Чернівецькій (3502,7) областях, найнижчі – у Волинській (1836,5), Львівській (2051,4) та Чернігівській (2123,2) областях.

За даними Міжнародної федерації діабету 2011 року кількість хворих на цукровий діабет у світі досягла рекордної цифри – 366 мільйонів, а у 2030 році становитиме 552 мільйони.

Виходячи з вищевказаного, перед нами були поставлені наступні завдання:

- 1) створення штучного діабету, та хронічного не інфекційного простатиту у щурів, та дослідження їхнього сперматогенезу;
- 2) провести аналіз інтенсивності цитохімічної реакції флоксину та дітізону у спермі щурів;
- 3) провести морфометричний аналіз зразків статевих залоз щурів.

Для досліджень були використані наступні методи досліджень: морфометричні вимірювання, лабораторні цитохімічні методи, статистична обробка.

Об'єкт дослідження – еякулят, статеві залози щурів.

Предмет дослідження – інтенсивність цитохімічної реакції в спермі, морфометричні показники статевих залоз щурів.

Практична значимість дослідження: знаючи стан розвитку цукрового діабету, простатиту, можна прогнозувати зміни сперматогенезу.

Матеріальна база: цитохімічне дослідження проводилось на базі біологічного факультету ЗНУ, морфометричне дослідження проводилось на базі Діагностичного Центру «Medlife-bio».

## 1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Визначення поняття. Класифікація захворювання

Цукровий діабет (ЦД) – група ендокринних захворювань, що називаються внаслідок абсолютної чи відносної недостатності гормону інсуліну, появи інсулінорезистентності, внаслідок чого виникає гіперглікемія (ГГ) – стійке підвищення рівня глюкози у крові [1, 2].

Захворювання характеризується хронічним перебігом і порушенням усіх видів обміну речовин: вуглеводного, жирового, білкового, мінерального і водно-сольового. Характерними симптомами є невгамовна спрага (полідипсія), порушення харчової поведінки, що проявляється підвищеним апетитом (поліфагія), та надмірне сечовиділення (поліурія), однак ці симптоми можуть бути слабо вираженими, якщо рівень глюкози в крові підвищений помірно [3].

Існує ряд класифікацій цукрового діабету за різними ознаками. У сукупності вони входять в структуру діагнозу і дозволяють досить точно описати стан хворого на діабет.

Перший тип цукрового діабету характеризується втратою бета-клітин, які виробляють інсулін, так званих острівців Лангерганса, що призводить до дефіциту інсуліну. Головна причина втрати бета-клітин – автоімунне ураження Т-лімфоцитами. Поки не відомо жодного профілактичного заходу, що може запобігти захворюванню на діабет типу 1, що включає 10% від усіх хворих на цукровий діабет у Північній Америці та Європі. При діабеті цього типу чутливість до інсуліну звичайно нормальна, особливо в ранніх стадіях. Діабет першого типу може уражати як дорослих, так і дітей, але його традиційно називають «юнацьким діабет», бо на нього найчастіше хворіють діти [4].

Цукровий діабет 2-го типу, який раніше називали інсулінонезалежним цукровим діабетом або діабетом дорослих, є порушенням метаболізму, для якого характерний високий рівень глюкози в крові за умови резистентності до інсуліну та відносної недостатності інсуліну. Цим він відрізняється від

цукрового діабету 1-го типу, при якому існує абсолютна нестача інсуліну через руйнування інсулоцитів в підшлунковій залозі. Класичними симптомами є надмірна спрага, часте сечовипускання, та постійне відчуття голоду. Діабет 2-го типу складає близько 90% випадків діабету, інші 10% складають, в першу чергу, цукровий діабет 1-го типу та гестаційний діабет. Ожиріння вважається основною причиною діабету 2-го типу в людей, що мають генетичну схильність до захворювання [5].

Інші специфічні типи діабету:

- 1) генетичні дефекти  $\beta$ -клітин;
- 2) генетичні дефекти дії інсуліну;
- 3) хвороби екзокринної частини підшлункової залози;
- 4) ендокринопатії;
- 5) діабет, що індукований ліками;
- 6) діабет, що індукований збудниками;
- 7) незвичайні форми імуноопосередкованого діабету;
- 8) генетичні синдроми, що різними шляхами поєднуються з цукровим діабетом [5].

ЦД вагітних (гестаційний цукровий діабет) – стан у вагітних, що характеризується розвитком гіперглікемії, що зазвичай спонтанно зникає після пологів. Гестаційний цукровий діабет в анамнезі багатьма фахівцями розглядається як «тривожний дзвіночок» щодо схильності жінки до цукрового діабету 2-го типу або навіть як стан явного предіабету, навіть якщо після пологів параметри вуглеводного обміну у жінки повернулися до норми і ніяких ознак патології виявити не вдається. Таким чином, попри те, що ознаки ЦД у вагітних самостійно зникають після пологів, у матері в майбутньому істотно підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу [6].

## 1.2 Клінічні ознаки діабету

У клінічній картині діабету прийнято розрізняти дві групи симптомів: основні та другорядні [7].

До основних симптомів належать:

Поліурія – посилене виділення сечі, внаслідок підвищеного осмотичного тиску сечі за рахунок розчиненої в ній глюкози (в нормі глюкоза в сечі відсутня). Проявляється частим рясним сечовипусканням, в тому числі і в нічний час.

Полідипсія (постійна негамовна жага) – обумовлена значними втратами води із сечею та підвищенням осмотичного тиску крові [8].

Поліфагія – постійний негамовний голод. Цей симптом викликаний порушенням обміну речовин при діабеті, а саме нездатністю клітин поглинати і переробляти глюкозу за відсутності інсуліну.

Схуднення (особливо характерно для діабету першого типу) – частий симптом діабету, який розвивається незважаючи на підвищений апетит хворих. Схуднення (і навіть виснаження) обумовлено підвищеним катаболізмом білків та жирів через виключення глюкози з енергетичного обміну клітин [8].

Основні симптоми найхарактерніші для діабету 1-го типу. Вони розвиваються гостро. Пацієнти, як правило, можуть точно назвати дату або період їх появи [9].

До вторинних симптомів відносяться малоспецифічні клінічні ознаки, що розвиваються повільно впродовж тривалого часу. Ці симптоми характерні для діабету як 1-го, так і 2-го типу:

- 1) свербіж шкіри та слизових оболонок (вагінальний свербіж);
- 2) сухість у роті;
- 3) загальна м'язова слабкість;
- 4) запальні ураження шкіри, що важко піддаються лікуванню;
- 5) порушення зору [10].

### 1.3 Ускладнення

Гострі ускладнення являють собою стани, які розвиваються протягом днів або навіть годин, за наявності цукрового діабету [11].

Діабетичний кетоацидоз – важкий стан, розвивається внаслідок накопичення в крові продуктів проміжного метаболізму жирів (кетонові тіла). Виникає при супутніх захворюваннях, насамперед – інфекціях, травмах, операціях, при недостатньому харчуванні. Може зумовити втрату свідомості й порушення життєво важливих функцій організму. Є показом для термінової госпіталізації [12].

Гіпоглікемія – зниження рівня глюкози в крові нижче нормального значення (зазвичай нижче 3,3 ммоль/л), відбувається через передозування цукрознижувальних препаратів, як результат супутніх захворювань, незвичного фізичного навантаження, недостатнього харчування або прийому алкоголю. Перша допомога полягає в наданні хворому розчину цукру або будь-якого солодкого питва, вживанні їжі, багатой на вуглеводи (цукор або мед можна тримати під язиком для швидшого всмоктування), за можливості – введення в м'яз препаратів глюкагону, а в вену – 40 % розчину глюкози [13].

Гіперосмолярна кома – трапляється, здебільшого, у літніх хворих з діабетом 2-го типу в анамнезі або без нього і завжди пов'язана з сильним зневодненням. Часто спостерігаються поліурія та полідипсія тривалістю від днів до тижнів перед розвитком синдрому. Літні люди схильні до гіперосмолярної коми, оскільки у них частіше спостерігається порушення почуття спраги. Ще одна складна проблема – порушення функції нирок (зазвичай зустрічається у літніх людей) – перешкоджає кліренсу надлишку глюкози в сечу. Обидва фактори сприяють зневодненню і помітній гіперглікемії. Відсутність метаболічного ацидозу обумовлена наявністю циркулюючого в крові інсуліну та/або нижчими рівнями контрінсулінових гормонів. Ці два фактори перешкоджають ліполізу і продукції кетонів.

Гіперглікемія, що вже почалась, веде до глюкозурії, осмотичного діурезу, гіперосмолярності, гіповолемії, шоку, та, при відсутності лікування, до смерті. Є показом для термінової госпіталізації [14].

Лактацидотична кома – у хворих на цукровий діабет обумовлена накопиченням в крові молочної кислоти і частіше виникає у хворих старше 50 років на тлі серцево-судинної, печінкової і ниркової недостатності, зниженого постачання тканин киснем і, внаслідок цього, накопичення в тканинах молочної кислоти. Основною причиною розвитку лактацидотичної коми є різкий зсув кислотно-лужної рівноваги в кислий бік; зневоднення, як правило, при цьому виді коми не спостерігається. Ацидоз викликає порушення мікроциркуляції, розвиток судинного колапсу. Клінічно відзначаються затьмарення свідомості (від сонливості до повної втрати свідомості), порушення дихання і поява дихання Куссмауля, зниження артеріального тиску, дуже мале сечовиділення (олігурія) або повна його відсутність (анурія). Запаху ацетону з рота у хворих при лактацидотичній комі зазвичай не буває, ацетон у сечі не визначається. Концентрація глюкози в крові відповідає нормі або злегка підвищена. Слід пам'ятати, що лактацидотична кома частіше розвивається у хворих, що отримують цукрознижувальні препарати з групи бігуанідів (фенформін, буформін). Є показом для термінової госпіталізації [15].

Пізнні ускладнення являють собою групу ускладнень, на розвиток яких потрібні місяці, а в більшості випадків – роки перебігу захворювання [16].

Діабетична ретинопатія – ураження сітківки ока у вигляді мікроаневризм, точкових та плямистих крововиливів, твердих ексудатів, набряку, утворення нових судин. Закінчується крововиливами на очному дні, що може привести до відшарування сітківки. Початкові стадії ретинопатії визначаються у 25% хворих з вперше виявленим ЦД 2-го типу. Частота захворювання ретинопатією збільшується на 8% за рік, тому через 8 років від початку захворювання ретинопатія виявляється вже у 50% усіх хворих, а через 20 років – майже у 100% хворих. Діабетична ретинопатія (рисунок 1.1) – головна причина сліпоти в осіб середнього та похилого віку.



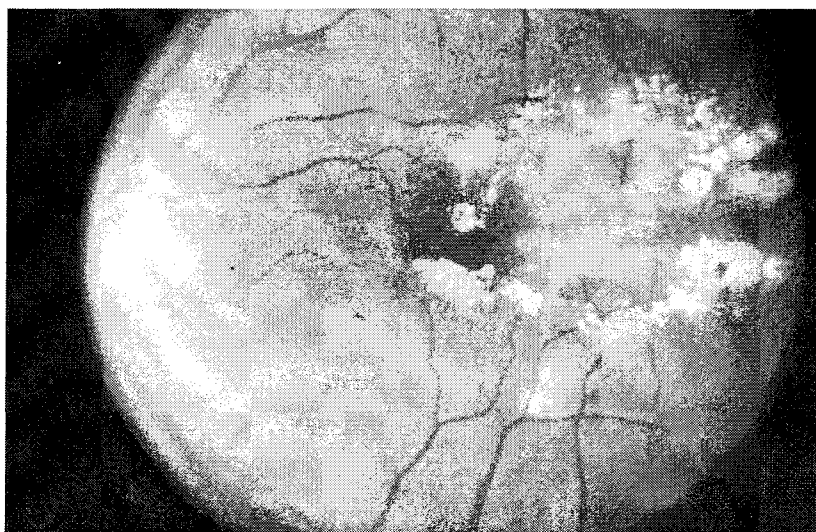


Рисунок 1.1 – Картина очного дна при діабетичній ретинопатії [8]

Діабетична мікро- та макроангіопатія – порушення проникності судин, підвищення їх ламкості, схильність до тромбозів та розвитку атеросклерозу (виникає рано, уражаються переважно дрібні судини) [17].

Діабетична полінейропатія – найчастіше у вигляді двосторонньої периферичної нейропатії по типу «рукавичок і панчох», починається в нижніх частинах кінцівок. Втрата больової та температурної чутливості – найважливіший фактор у розвитку нейропатичних виразок і вивихів суглобів. Симптомами периферичної нейропатії є оніміння, відчуття печіння або парестезій, що починаються в дистальних ділянках кінцівки. Характерним є посилення симптоматики у нічний час. Втрата чутливості підвищує ризик травмування з подальшим інфікуванням ран. Такі прояви завжди супроводжуються появою різного ступеня вираженості діабетичної енцефалопатії [17].

Діабетична нефропатія – ураження нирок, спочатку у вигляді мікроальбумінурії, а потім – протеїнурії. Призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності.

Діабетична артропатія – болі в суглобах, «хрускіт», обмеження рухливості, зменшення кількості синовіальної рідини та підвищення її в'язкості.

Діабетична офтальмопатія, крім ретинопатії, включає в себе ранній розвиток катаракти (помутніння кришталика).

Враження психіки за цукрового діабету не можна зводити тільки до проявів діабетичної енцефалопатії; зміни настрою, емоційна лабільність або астено-депресивні прояви, прекоматозні зміни поведінки та інші психопатологічні феномени є явищем складним та проявляються з різним ступенем вираженості. Суттєве значення має перебіг ЦД, а не його тип. За лабільного перебігу цукрового діабету утворюється порочне коло, коли вже важко визначитися, чи психічні розлади самі спричиняють погіршення компенсаторних можливостей організму хворого на цукровий діабет, чи, навпаки, дестабілізація перебігу цукрового діабету спричиняє появу психічних розладів. В той же час вже всім спеціалістам зрозуміло, що за цукрового діабету існує певний синдром враження психіки, в якому поєднуються органічні враження головного мозку з психогеніями, але зводити це все тільки до особистісної патології (діабетичної особистості за Щербаком О. В.) чи депресії є безглуздям [18].

Діабетична стопа – ураження стоп хворих на цукровий діабет у вигляді гнійно-некротичних процесів, виразок та кістково-суглобових уражень, виникає на тлі змін периферичних нервів, судин, шкіри та м'яких тканин, кісток та суглобів. Є основною причиною ампутацій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабетом [18].

#### 1.4 Інсулінотерапія

Лікування інсуліном має на меті максимально можливу компенсацію вуглеводного обміну, запобігання гіпо- і гіперглікемії та профілактиці таким чином ускладнень цукрового діабету. Лікування інсуліном життєво необхідне

хворим на ЦД 1-го типу і може застосовуватися в деяких ситуаціях для хворих на ЦД 2-го типу [18].

Показання для призначення інсулінотерапії:

- 1) цукровий діабет 1-го типу;
- 2) кетоацидоз, діабетична гіперосмолярна, гіперлактоцидемична коми;
- 3) вагітність і пологи при цукровому діабеті;
- 4) значна декомпенсація цукрового діабету 2-го типу;
- 5) відсутність ефекту від лікування іншими способами цукрового діабету 2-го типу;
- 6) значне зниження маси тіла при цукровому діабеті;
- 7) діабетична нефропатія.

Існує велика кількість препаратів інсуліну, що розрізняються за тривалістю дії (ультракороткі, короткі, середні, подовжені), за ступенем очищення (монопікові, монокомпонентні), видовою специфічністю (людські, свинячі, бичачі, генно-інженерні, тощо). У багатьох країнах інсуліни, отримані з великої рогатої худоби, виведені з ужитку. Це пов'язано з великою кількістю сторонніх ефектів під час їх застосування. Досить часто при їх введенні виникають алергічні реакції, ліподистрофії, розвивається інсулінорезистентність [19].

Попри те, що інсуліни поділяються за тривалістю дії на препарати короткої дії та продовженої, час дії інсуліну у різних людей індивідуальний. У зв'язку з цим інсулінотерапія потребує стаціонарного спостереження з контролем рівня глюкози в крові, і підбору доз інсуліну, адекватних метаболізму, дієті, фізичному навантаженню. При підборі інсулінотерапії слід домагатися максимально можливої компенсації вуглеводного обміну, чим менш значними будуть добові коливання рівня глюкози крові, тим нижче ризик виникнення різних ускладнень цукрового діабету [19].

За відсутністю ожиріння і сильних емоційних навантажень інсулін призначається в дозі 0.5-1 одиниця на 1 кілограм маси тіла на добу. Введення інсуліну покликане імітувати фізіологічну секрецію у зв'язку з цим висуваються

наступні вимоги: доза інсуліну повинна бути достатня для утилізації глюкози, що надходить в організм, введений інсулін повинен імітувати базальну секрецію підшлункової залози, введений інсулін повинен імітувати постпрандіальні піки секреції інсуліну.

У зв'язку з цим існує так звана інтенсифікована інсулінотерапія. Добова доза інсуліну ділиться між інсулінами подовженої і короткої дії. Інсуліни подовженої дії вводяться, як правило, вранці і увечері і імітують базальну секрецію підшлункової залози. Інсуліни короткої дії вводяться після кожного прийому їжі, що містить вуглеводи, доза може змінюватися в залежності від хлібних одиниць, вжитих в даний прийом їжі [19].

Важливу роль в підборі дози інсуліну короткої дії відіграє розрахунок добових коливань потреби в інсуліні. У зв'язку з фізіологічними особливостями організму потреба інсуліну для засвоєння однієї хлібної одиниці (ХО) змінюється протягом доби і може складати від 0,5 до 4 одиниць інсуліну на одну ХО. Для визначення цих показників необхідно провести вимірювання рівня глюкози крові після основних прийомів їжі, знати кількість ХО, що було вжито в цей час, і дозу інсуліну короткої дії, введеної на цю кількість ХО. Розраховується співвідношення кількості ХО і кількості одиниць інсуліну. Якщо рівень глюкози крові після їжі вище норми, то наступної доби доза інсуліну збільшується на 1-2 одиниці і розраховується, наскільки змінився рівень глікемії на 1 одиницю інсуліну при тій же кількості вуглеводів в даний прийом їжі [19].

Знання індивідуальної потреби в інсуліні є необхідною умовою для повноцінної компенсації вуглеводного обміну при лікуванні діабету за допомогою інсулінотерапії. Завдяки знанню індивідуальної потреби в інсуліні на 1 хлібну одиницю, хворий може ефективно і безпечно для себе коригувати величину дози інсулінів короткої дії в залежності від прийому їжі [10]. Інсулін вводиться підшкірно, за допомогою інсулінового шприца, шприц-ручки або спеціальної помпи-дозатора. На сьогодні в Україні найпоширеніший спосіб введення інсуліну за допомогою шприц-ручок. Це пов'язано зі зручністю, менш

вираженим дискомфортом і простотою введення в порівнянні зі звичайними інсуліновими шприцами. Шприц-ручка дозволяє швидко і практично безболісно ввести необхідну дозу інсуліну [20].

### 1.5 Діабетогенна активність екзогенних речовин

У зв'язку з бурним розвитком хімічної та фармакологічної промисловості посилюється дія на організм людини її продуктів та відходів, частина яких наділена вираженим цитотоксичним впливом. Звідси, стає зрозумілим, чому в міжнародній класифікації ЦД серед причин цього захворювання одне з головних місць відводиться хімічним та лікарським препаратам [21].

Не звертаючи уваги на значну кількість літератури, присвячену дослідження діабетогенної активності екзогенних речовин, достатньо вивчена лише дія дітізона і стрептозоцина [21].

Дітізон відноситься до групи хелантів. Ці речовини знаходять широкий простір використання в різних сферах індустрії, сільському хазяйстві та медицині (лікарські препарати) [22].

З точки зору вивчення діабетогенної активності хелантов виправдано використання в експериментальних дослідах потужного хелатуючого агента дітізона. Стрептозоцин, який не відноситься до групи не типічних комплексоутворювачів, представляє інтерес в іншому відношенні- він являється антибіотиком [23].

Механізм діабетичної дії дітізона (рисунок 1.2) – це утворювання нерозчинних комплексів з іонами цинку в бета-клітинах панкреатичних острівців підшлункової залози, що веде до різкого зменшення концентрації іону, та навіть до лізису цих специфічних, інсулінпродукуючих клітин. Що призводить до ГГ – та як наслідку розвитку діабету [23].

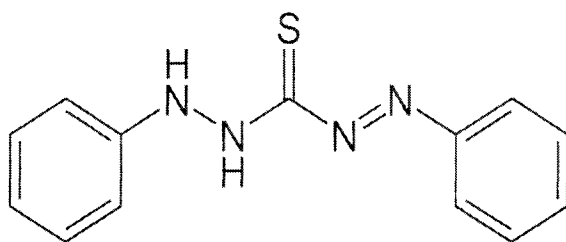


Рисунок 1.2 – Формула дітізону [22]

## 1.6 Проблеми сперматогенезу

Сперматогенез (рисунок 1.3) – розвиток чоловічих статевих клітин (сперматозоїдів), що відбувається під регулюючим впливом гормонів. Одна з форм гаметогенезу.

Сперматозоїди розвиваються з клітин-попередників, які проходять редуційні поділи мейозу і формують спеціалізовані структури (акросома, хвіст та ін.) У різних групах тварин сперматогенез розрізняється. У хребетних тварин сперматогенез проходить за наступною схемою: у ембріогенезі первинні статеві клітини мігрують до зачатків гонади, де формують популяцію клітин, які називаються сперматогонії. з початком статевої зрілості сперматогонії починають активно розмножуватися, частина з них диференціюється в інший клітинний тип – сперматоцити I порядку, які вступають в мейоз і після першого поділу мейозу дають популяцію клітин, які називаються сперматоцити II порядку, які проходять другий поділ мейозу і утворюють клітинний тип сперматиди; шляхом ряду перетворень сперматида набуває форми і структури сперматозоїда (цей останній етап сперматогенезу називається сперміогенез) [24].

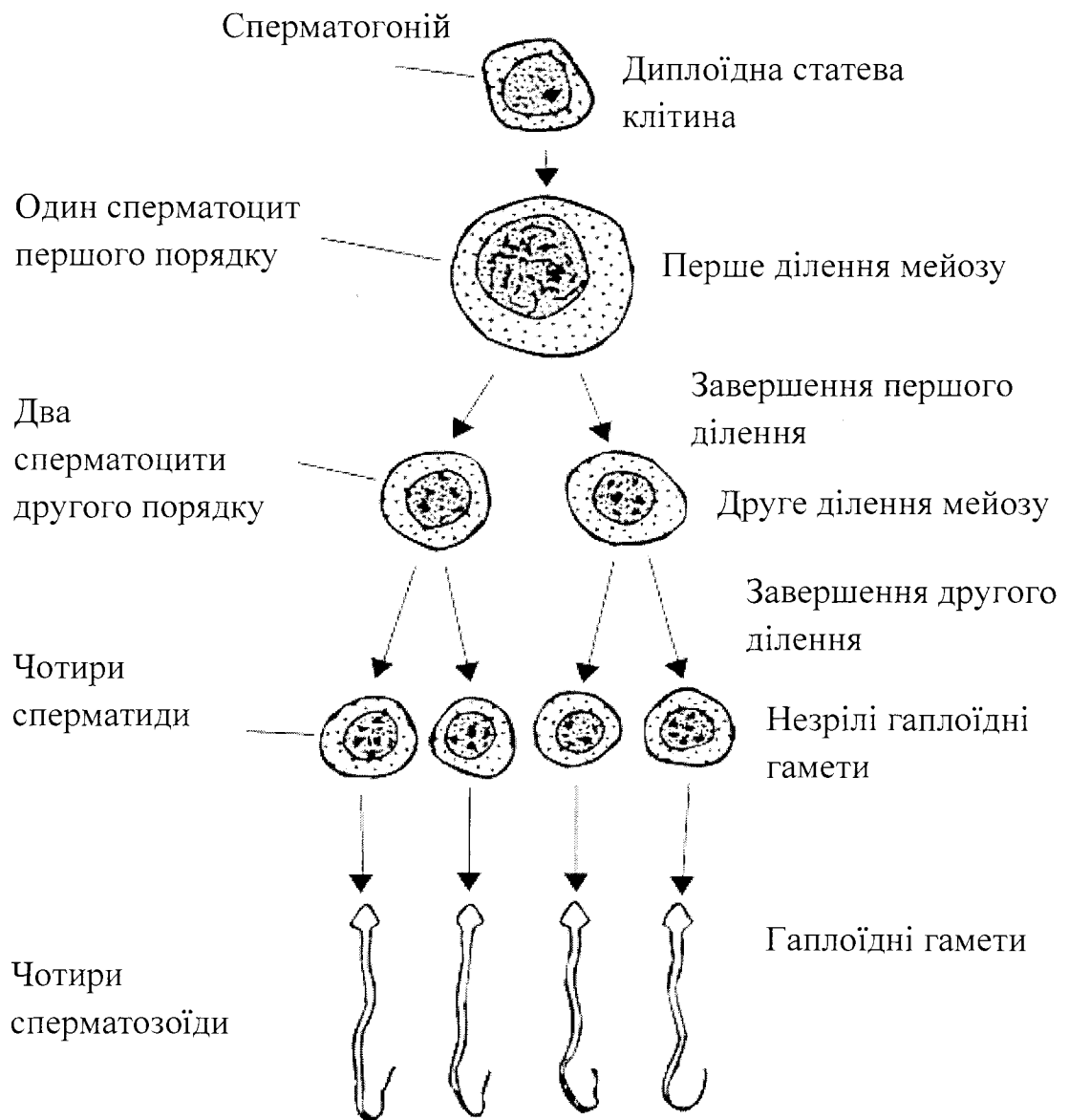


Рисунок 1.3 – Схема сперматогенезу [24]

До причин чоловічого безпліддя відносяться патології сперматогенезу, а також порушення ерекції і еякуляції. Перша група чинників чоловічого безпліддя найбільш поширена.

Згідно з даними ВОЗ причини чоловічого безпліддя можуть бути психосексуального, інфекційного, імунологічного або ендокринного характеру. До чоловічого безпліддя нерідко призводять травми яєчок, варикоцеле (розширення вен в насінневому канатику) і наступні патології сперматогенезу:

- 1) азооспермія (відсутність в спермі живих рухливих сперматозоїдів);
- 2) астеноспермія (мала рухливість сперматозоїдів);

3) некроспермія (присутність у насінної рідини великої кількості нежиттєздатних сперматозоїдів);

4) тератоспермія (порушення структури сперматозоїдів);

5) гіпоспермія (дефіцит еякулята);

6) поліспермія (надмірна кількість насінної рідини),

До факторів чоловічого безпліддя відносять вірусний паротит, званий в побуті свинкою. До інших інфекційних захворювань, що послужило причиною чоловічого безпліддя, зараховують сифіліс, хламідіоз, трихомоніаз і гонорею. Ці хвороби, що передаються статевим шляхом, впливають не тільки на якість сперми, але можуть і спровокувати проблеми з ерекцією і еякуляцією, а також патології уретри.

До факторів чоловічого безпліддя відносять проходження курсу променевої або хімічної терапії, тривалий прийом антибіотиків або анаболічних стероїдів, гепатити, діабет [24].

### 1.7 Групи патологічних впливів на сперматогенез

У більшості випадків сперматогенез пригнічується трьома групами патологічних впливів: хімічними, фізичними та біологічними.

До хімічних відносять:

1) непомірне вживання алкоголю;

2) куріння;

3) роботу з шкідливими хімічними речовинами (особливо аніліновими барвниками) в умовах промислових виробництв;

4) різні види нарко- і токсикоманії;

5) ятрогенні впливи, тобто застосування призначених лікарем медикаментів, здатних гальмувати нормальний процес утворення сперматозоїдів. До таких відносять: глюкокортикоїдних гормони, цитостатики,



деякі види антибіотиків, протигрибкові препарати, засоби для лікування СНІДу та ін [25].

Група фізичних факторів об'єднує такі патологічні впливи:

1) вплив низьких або занадто високих температур. Незважаючи на поширену думку, що найбільшим шкідливим впливом на сперматогенез володіють низькотемпературні впливи, це твердження є правдивим лише частково. Вся справа в тому, що підвищення температури (як локальної, так і загальної) призводить до руйнування білків клітинних мембран, загибелі освічених статевих клітин і практично повного припинення утворення нових;

2) вплив на організм різних видів опромінення. У даному випадку процес утворення статевих клітин припиняється практично повністю. Саме тому при проведенні рентгенологічних досліджень, які могли б вплинути на органи малого таза, пацієнтам надягають спеціальний фартух.

До біологічних агентів, які здатні пригнічувати сперматогенез, відносять такі:

1) вплив деяких різновидів вірусів. Найбільш відомим у цьому відношенні є вірус, що викликає паротит. Ускладнення у дитини даного захворювання орхитом призводить до загибелі клітин ячок і повної неможливості утворення сперматозоїдів;

2) бактеріальне інфікування і проникнення в статеву систему внутрішньоклітинних збудників (хламідій, уреоплазм і т.д.). Тому не слід думати, що навіть повністю вилікуване статеве захворювання пройде абсолютно без будь-якої шкоди для організму. Руйнування сперматозоїдів клітинами імунної системи. Ячка належать до так званих бар'єрних органів. Це означає, що вони покриті спеціальною оболонкою, яка не дозволяє лейкоцитам і лімфоцитам їх руйнувати. При порушенні даної бар'єру (наприклад, після травми) імунні клітини активно атакують ячка, і сперматогенез припиняється практично повністю [25].

### 1.7.1 Регуляція утворення чоловічих статевих клітин

Як вказувалося вище, сперматогенез знаходиться під активним гормональним впливом, який виглядає наступним чином: гіпоталамус → гіпофіз → яєчка.

Гіпоталамус і гіпофіз розташовані в головному мозку. Перший утворює так звані рилізінг гормони, тобто речовини, які впливають на гіпофіз і ініціюють процес вироблення їм біологічно активних агентів, здатних стимулювати сперматогенез [26].

Гіпофіз продукує наступні гормони, рівень яких обов'язково визначається при пошуку можливих причин безпліддя – ФГ (фолікулостимулюючий гормон) і ЛГ (лютеїнізуючий гормон). Вони впливають безпосередньо на ті зони яєчка, які відповідальні за освіту репродуктивних клітин [26].

Крім перерахованих вище органів, важливу роль у процесах сперматогенезу приймають наднирники, в яких відбувається вироблення андрогенів і естрогенів. Як відомо, рівень останніх у чоловіків вкрай низький, однак при деяких патологічних станах він може підвищуватися, що призводить до гальмування утворення статевих клітин.

Решта органів ендокринної системи (щитовидної і підшлункова залоза) також роблять свій вплив на сперматогенез, що найбільш яскраво проявляється при важких ступенях дифузного токсичного зобу, гіпотиреозу і цукрового діабету [27].

Вище було зазначено, що гіпоталамо-гіпофізарна система є елементом нервової. Досить потужний вплив на неї робить кора головного мозку – основна мішень для стресових подій і різних неприємних інцидентів. У силу цього стає зрозумілим, що душевні переживання здатні значною мірою надати негативний вплив на сперматогенез, аж до його повного припинення [27].

## 1.8 Шляхи впливу діабету на сперматогенез

Дані отримані (Лучицький Є. В., Лучицький В. Є., Складаннат І. І., Бубкова Г. А.) свідчать про значні порушення сперматогенезу у чоловіків, які хворіють на ЦД 1 та 2 типу. Більш виражені порушення сперматогенезу (зменшення об'єму еякуляту та кількості сперматозоїдів у всьому еякуляті) спостерігалися у хворих на ЦД 2 типу, ніж у чоловіків, хворих на ЦД 1 типу. Сперматологічні дослідження, проведені іншими авторами, також демонструють високу дисперсність отриманих результатів. Так, І. М. Agbaje досліджуючи сперму у 27 чоловіків з ЦД 1 типу та у 29 чоловіків без діабету (середній вік 30 років), встановили що у чоловіків з ЦД 1 типу спостерігалось зменшення об'єму сперми в порівнянні з контролем, але даний показник знаходився в межах нормальних коливань за стандартами ВОЗ. Кількість сперматозоїдів, їх рухливість та структура не відрізнялися від аналогічних показників у здорових чоловіків. За іншими даними, у чоловіків з ЦД 1 типу були статистично значуще зниженими об'єм еякуляту, концентрація та рухливість сперматозоїдів, але значно підвищувались в'язкість сперми та кількість патологічних форм. В той же час усі показники спермограми, за виключенням рухливості сперматозоїдів, знаходилися в межах нормальних коливань цих параметрів згідно стандартів ВОЗ.

За даними, у чоловіків з ЦД 2 типу середній рівень загального тестостерону в крові був вірогідно знижений, а при аналізі його індивідуальних значень у окремих пацієнтів знижений рівень гормону спостерігався у 39% обстежених.

Таким чином, за результатами досліджень, у чоловіків з ЦД відзначається зниження морфофункціональних параметрів сперми в порівнянні з показниками контрольної групи [28].

Можна виявити наступні шляхи впливу ЦД на сперматогенез:

- 1) гормональний дисбаланс організму, внаслідок порушення екскреторної функції підшлункової залози, а саме острівців Лангерганса, як наслідок порушення норми рівня тестостерону;
- 2) порушення трофіки та клітинного дихання спермосинтезуючого епітелія внаслідок резистентності до інсуліну;
- 3) порушення кровопостачання репродуктивної системи внаслідок діабетогенних порушень кровоносної системи (одна з причин імпотенції);
- 4) блокування цинковмісних статевих клітин під впливом хелатуючих речовин, що можливо, є перешопрчиною діабету [29].

#### 1.8.1 Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною

Цинк досить поширений у природі й за масовою часткою в земній корі (8,3-10~3%) посідає 23-тє місце серед елементів. В організмі людини за своїм вмістом та участю в різноманітних біохімічних реакціях він є другим після феруму мікроелементом і, на відміну від нього й купруму, існує лише в одній редокс-формі ( $Zn^{2+}$ ). Завдяки цьому, а також малому розміру іона і великій швидкості обміну лігандами під час створення біохімічних сполук цинк бере активну участь у синтезі різних ферментів в організмі людини [30].

Спектр його фізіологічних функцій досить широкий у всіх системах організму. До відомих фізіологічних функцій цинку належать: ріст, репродуктивна функція, імунологічний захист, зір, молекулярне розпізнавання, синтез інсуліну й колагену, мінералізація кісток, нейрогенез, нейропередача, підтримання стану судинної оболонки ока, формування і розвиток статевих органів та ін. Цинк необхідний для синтезу ДНК, поділу (цитокінезу) і росту клі

тв. синтезу білків, метаболізму макронутрієнтів і розвитку відповідних функцій більшості систем організму людини [31, 32].

Для іона  $Zn^{2+}$  характерне утворення стійких комплексів хелатного типу з N- та O- лігандами, наприклад з аніонами карбонових чи амінокислот [33].

Цинк зв'язує і підтримує третинну й четвертинну структури низки ключових протеїнів, які беруть участь у передаванні клітинного сигналу. Одним із проявів дефіциту цього мікроелемента вважають порушення функціонування кальцієвих каналів, наслідком чого є зниження нормального редокс стану сульфгідрильних груп у протеїнах мембранних каналів. В організмі людини цинк транспортується кров'ю у вигляді комплексів з білками і лише незначна його частина перебуває у вільному стані [33].

Взаємозв'язок між біохімічними й фізіологічними функціями цинку до кінця не з'ясовано. Біологічна роль цинку полягає у його багатосторонньому впливі на процеси, що забезпечують життєдіяльність і розвиток рослин, тварин і людини. Біологічні функції цинку можна розподілити на три основні категорії: каталітична, структурна і регуляторна. Біохімічна функція цього мікроелемента полягає в функціонуванні різних металоферментів і активації металоферментних комплексів. Цинквмісні металоензими входять до складу шести класів ензимів: оксидоредуктаз, трансфераз, гідролаз, ліаз, ізомераз та лігаз. Нині відомо близько 300 ферментів, що містять цинк, без яких неможливий гідроліз полісахаридів, білків, ліпідів, етерів фосфатної кислоти, АТФ та інших важливих сполук кожної клітини, а також ауксинів, ДНК і рибосом [33].

Цинк впливає на різні фактори імунної системи. Він відіграє визначальну роль у нормальному розвитку і функціонуванні клітин. Дефіцит Zn впливає на макрофаги також фагоцитоз і обернено на ріст, і функціонування Т і В-клітин, що відбувається внаслідок дерегуляції основних біологічних функцій на клітинному рівні. Секреція і функціонування цитокінів – основних месенджерів імунної системи – зменшується в разі дефіциту цинку, а це збільшує ризики виникнення багатьох вірусних захворювань, а також діареї, пневмонії та

малярії. Відомо, що препарати цинку є ефективним засобом у лікуванні звичайної застуди, за умови їх використання не пізніше, ніж за 24 години після появи перших ознак хвороби [33].

Здатність цього мікроелемента функціонувати як антиоксидант і стабілізувати мембрани свідчить про те, що він відіграє істотну роль у запобіганні вільнорадикальним ушкодженням під час запалення. Споживання Цинку гальмує розвиток вірусних інфекцій. Відомо, що він сприяє терапевтичним інтервенціям у лікуванні ВІЛ/СНІДу, а також корисний у терапії інших вірусних інфекцій [34].

### 1.8.2 Роль цинку для сперматозоїдів

Цинк є одним з найпоширеніших мікроелементів в організмі людини та тварин [34]. В органах хребетних тварин та людини кількість цинку коливається від 10мкг/г до 200мкг/г. сирої тканини. Найбільша його кількість помічена в сітчатій оболонці ока, передміхуровій залозі та спермі. Багаті цинком печінка та м'язи.

Загальна кількість цинку в тілі людини вагою 70 кілограм – 2-3 грама. Ця кількість приблизно дорівнює кількості заліза та в 8-10 раз перевищує кількість міді.

У дорослих людей вміст цинку в тканинах більш, або менш постійне, підвищується до старості [35].

Цинк є необхідним компонентом більшості метало ферментів [36, 37]. Цинк підтримує структуру мембран в клітинах шляхом утворення містків між молекулами фосфоліпідів та білків, а також шляхом активації супероксиддисмутази, яка пригнічує перекисне окиснення ліпідів [38].

В клітині, в результаті обміну речовин утворюється супероксидні іони, посилюючі перекисне окиснення ліпідів, та здатні в результаті цього

підвищувати проникність мембран. Супероксиддисмутаза знижує концентрацію в клітинах вказаних іонів, в результаті чого зберігається цілісність та знижується їх проникність [39].

Цинк пригнічує транспорт електронів в дихальному ланцюзі мітохондрій, що свідчить про специфічну роль цього металу в процесах дихання. Ця властивість цинку, можливо, реалізується *in vivo* на сперматозоїдах людини, які мають високу концентрацію цього мікроелемента, та відрізняються низькою дихальною активністю. При видаленні з них цинку, спостерігається посилене дихання [40].

Цинку належить важлива роль в синтезі білку та нуклеїнових кислот. Він присутній у всіх вивчених на даний час нуклеїдилтрансферазах, а його відкриття в протилежних транскриптазах вперше дозволило встановити тісний зв'язок з процесами канцерогенеза. Цинк необхідний для стабілізації структури ДНК, рибонуклеїнової кислоти (РНК) та рибосом, та входячи в склад аміноацилот РНК-синтез і фактора елонгації білкового ланцюга у ссавців (EF-1). Грає важливу роль в процесі трансляції та незамінним, таким чином, на багатьох ключових етапах експресії гена [41].

Відома велика кількість наукових робіт про роль цинку в процесах відтворення нащадків. При дефіциті цинка настає пригнічення сперматогенеза та розвитку первинних і вторинних статевих ознак у самців, та всіх етапів статтевого циклу у самок – від течки до родів та лактації. При цьому чуттєвість до дефіциту цинку у молодих самців, вище, ніж у дорослих. Недостатність цинку веде за собою загальмований розвиток насінників, їх придатків, передміхурової залози та гіпофіза, а також атрофію сперматогенного епітелію насінників. Затримка розвитку насінників являється характерною ознакою надостатності цинку у кіз, телят, овець і людини [42].

Показано, що для переходу з однієї фази клітинного циклу в іншу необхідна наявність цинку, його недостача блокує цей процес. В безпосередньому зв'язку з указаним фізіологічним фактором знаходиться також висока концентрація цинку (1900 мкг/г) в сперматозоїдах [43].

Неодмінно, що саме вони є носіями запасу цього життєво необхідного мікроелемента, необхідного для нормального проходження всіх фаз дроблення заплідненої яйцеклітини до її фіксації в порожнині матки, коли розвиваючийся ембріон починає отримувати все необхідне з кров'ю матері.

Так як цинк та деякі інші хімічні елементи впливають як критичні фактори на ріст клітин, особливо в фазах репродукції та диференціації, виказується допущення, що з цим пов'язаний пухлинний ріст.

У спермі вміст цинку в нормі складає 10-22 міліграм на 100 грамах сирової речовини.

Багато цинка в тестикулах – в сперматозоїдах та інтерстичних клітинах клітинах Лейдіга. В придатках насінників найбільш високий його вміст спостерігається в клітинах вистилаючої каналець придатка [44].

Іони цинку активно концентруються в передміхуровій залозі багатьох видів тварин і людини, та являються специфічними компонентами секрету цієї залози [45].

Цей мікроелемент виявлений в секреторних гранулах, в ендоплазматичній сітці клітин простати [46].

В крові та насінній рідині практично здорового чоловіка міститься приблизно  $0,764 \pm 0,012$  мг і  $13,71 \pm 1,68$  мг цинку відповідно, в перерахунок на суху речовину [47].

Проводилось велика кількість експериментів по вивченню впливу цинку на репродуктивну функцію сперматозоїдів.

Під час одного з них, серед декількох хворих на безпліддя, виявився один у якого кількість, морфологія сперматозоїдів були в межах норми, але була знижена їх рухомість. Після прийомів препаратів цинку рухлива активність сперматозоїдів нормалізувалась. Водночас спостерігалось підвищення динаміки тестостерона [48].

Крім того, після застосування препаратів сульфата цинку внутрішньо, в спермі методом атомної адсорбційної спектроскопії, були проведені



аналізи, були враховані такі якості сперми, як питова вага, рухомість, та число сперматозоїдів. Результати дослідів були позитивними [47].

Цинк секретується передміхуровою залозою і тому концентрація цинка в насінневій плазмі може бути наслідком його розчинення при надлишковій секретії насінневими кульками. Відомо, що концентрація цинка корелює обернено пропорційно з концентрацією фруктози. Серед чоловіків з низькою концентрацією цинка, або пониженою його загальною концентрацією в насінневій плазмі, помічена пряма залежність кількості цинка з кореляцією його передміхурової залози, що дає можливість підтвердити, що цинк майже виключно продукується передміхуровою залозою [49].

Нестача цинка в сперматозоїдів веде до дегенерації тестікул. Захоплення цинку органами розмноження, як відомо, під впливом гонадотропіна та гормонів гонад. Рівень вуглекислої ангідрази цинкопротеїнового фермента залежить від гормонального балансу [49].

### 1.8.3 Рівні цинку в насінневій плазмі і їх кореляція з чоловічим безпліддям

Цинк є важливим слідовим мінералом для нормального функціонування чоловічої репродуктивної системи. Поточні дослідження показали зв'язок між насінневим плазмовим цинком і чоловічим безпліддям, вже вивчено багато досліджень, які вивчали взаємозв'язок між насінневим плазмовим цинком і чоловічим безпліддям, а також ефекти додавання цинку на параметри сперми. Було ідентифіковано двадцять видань, включаючи 2600 випадків і 867 контролів. Результати мета-аналізу показали, що концентрації цинку у безплідних чоловіків були значно нижче, ніж у нормальних контролів. Було виявлено, що добавка цинку значно збільшує обсяг сперми, рухливість сперматозоїдів і відсоток нормальної морфології сперматозоїдів. Це

дослідження показало, що рівень цинку в насіннєвій плазмі безплідних чоловіків був значно нижче, ніж у нормальних чоловіків. Додаток цинку може значно збільшити якість сперми безплідних чоловіків. Однак необхідні подальші дослідження для кращого з'ясування кореляції між насіннєвим плазмовим цинком і чоловічим безпліддям [50].

### 1.9 Фертильність при діабеті

У чоловіків до статевої дисфункції належать порушення ерекції, еякуляції, лібідо і оргазму. Найбільш поширеною формою статевих порушень у чоловіків є еректильна дисфункція (ЕД). ЕД – постійна або персистуюча нездатність досягти та/або підтримувати ерекцію, достатню для задоволення статевої активності. Обстеження 1134 чоловіків, які мали статевадисфункцію (ЕД – у 92,6%, зниження лібідо – 36,8%, передчасна еякуляція – 25,9% і затримка еякуляції – 5,6%), виявило, що 21,8% із них хворіли на ЦД 2-го типу, а 29% мали компоненти метаболічного синдрому. За іншими даними (обстежено 1464 чоловіки з клінічним діагнозом «статева дисфункція») встановлено, що ЕД спостерігалася у 96,2%, передчасна еякуляція – у 50,8%, гіполібідемія – у 7,6% [51].

Вважають, що ЕД є «порталом» чоловічого здоров'я, оскільки існує відповідність між причинами розвитку ЕД і причинами розвитку серцево-судинних захворювань. Тому ЕД може бути попереджувальним сигналом для ранньої інтервенції – адекватного й агресивного лікування у чоловіків будь-яких факторів ризику. За приблизними оцінками, наприкінці минулого століття кількість чоловіків, хворих на ЕД, становила близько 152 млн. і, беручи до уваги тенденції зростання, прогнозується зростання цього показника більше ніж удвічі до 2025 року. За даними Масачусетського дослідження старіння чоловіків, серед чоловіків віком від 40 до 69 років

(середній період спостереження – 8,8 року) поширеність ЕД становила 52%. Найчастішими причинами розвитку органічної ЕД, згідно з даними дослідження є: артеріальна гіпертензія, та ЦД 2 типу. Спостерігається тісний взаємозв'язок поширеності та темпів приросту ЕД із віком. У дослідженні щорічний ступінь поширеності ЕД зростає з кожною віковою декадою: 12,4; 29,8 і 46,4 випадку на 1000 чоловіків віком 40-49, 50-59 і 60-69 років відповідно. ЕД діагностується у 35-75% чоловіків із ЦД 2 типу, при чому спостерігається кореляція тяжкості ЕД із тривалістю ЦД, глікемічним контролем, наявністю хронічних ускладнень ЦД. Згідно з даними міжнародної групи дослідників (Lewis R.W. 2010), у хворих на ЦД-2 середня поширеність ЕД для різних вікових груп становить: до 40 років – 1-10%, від 40 до 49 років – 9-15%, від 50 до 59 років – 20-40%, від 60 до 69 років – 40-50% і у чоловіків, старших за 70 і 80 років, – від 50 до 100% відповідно. ЕД – часте захворювання, що супроводжує ЦД або є його ускладненням. За різними даними, поширеність ЕД при ЦД перебуває в межах від 25 до 90%. У Масачусетському дослідженні старіння чоловіків встановлено, що у чоловіків із ЦД імовірність розвитку ЕД була втричі вищою, ніж у їх ровесників без ЦД. Існує думка, що ЕД може розглядатися як можливий провісник розвитку ЦД 2 типу та маркер прогресування судинних ускладнень. Згідно з даними того ж дослідження, ЕД розвивається у чоловіків на 10-15 років раніше від часу діагностування ЦД і асоціюється з нижчими показниками якості життя і меншою ефективністю пероральної терапії, ніж ЕД у чоловіків без ЦД. У мультинаціональному дослідженні ставлення чоловіків до життєвих подій та їх сексуальності було встановлено, що чоловіки з ЦД оцінювали свою ЕД як більш тяжку хворобу і таку, що сильніше впливає на загальне здоров'я, ніж чоловіки без ЦД [51].

ЦД – одне з найпоширеніших захворювань і належить до неінфекційних епідемій сучасності. ЦД посідає третю позицію після онкологічних і серцево-судинних захворювань, що є найчастішими причинами смерті та інвалідизації. Результати Diabetes Report Card (2012)

Американського центру з контролю і профілактики захворювань також вказують на різке зростання поширеності ЦД 2 типу в США за останні десятиліття відзначено трикратне збільшення щорічного числа нових випадків. ЦД у період із 1990 по 2010 р. порівняно з попереднім періодом. Поясненням цьому феномену є старіння популяції, гіподинамія та ожиріння. Розвиток і прогресування хронічних ускладнень ЦД 2 типу, особливо мікро- і макроангіопатій, полінейропатій, належать до ключових факторів, що призводять до розвитку статевої дисфункції. З позицій персоніфікованої гендерної медицини статева дисфункція розглядається як одне з найбільш частих ускладнень ЦД-2. Патологічним змінам в органах статевої системи у чоловіків, які страждають від ЦД, притаманний хронічний прогресуючий характер, причому ці зміни негативно впливають на перебіг ЦД. Основними біохімічними проявами ЦД 2 типу, що призводять до розвитку макро- і мікросудинних ускладнень, є хронічна ГГ. ГГ призводить до підвищеної глікації еластичних волокон, внаслідок чого відбувається недостатня релаксація кавернозних тіл статевого члена в процесі ерекції. Встановлено, що поганий глікемічний контроль асоційований із вищим ризиком розвитку ЕД. Крім того, у хворих на ЦД 2 типу наявна схильність до станів: ожиріння, атеросклерозу, автономної нейропатії, кожен з яких, що загально визнано, є самостійним фактором ризику розвитку ЕД [51].

### 1.9.1 Хронічний простатит

Хронічний простатит захворювання поліетіологічне, умовно фактори, які впливають на його розвиток, можна розділити на інфекційні та неінфекційні. До інфекційних відносять розвиток запального процесу у простаті внаслідок наявності супутніх захворювань сечо-статевої системи (пієлонефрит) – так званий нисхідний шлях, інших хронічних запальних захворювань і осередків інфекції (хронічний бронхіт, тонзиліт, нелікований карієс), перенесених венеричних і урологічних захворювань, причому висхідний шлях при інфікуванні вважається найбільш поширеним. Показово, що вдосконалення методів діагностики призвело до перерозподілу ролі відомих інфекційних агентів, визнаючи більш важливе значення вірусів, але зокрема, герпетична етіологія, за оцінками різних авторів, зустрічається лише у 2,9-21,8 % випадків.

В більшості, простатит є неінфекційним, а дисгемічної природи.

Скарги у хворого на хронічний простатит можуть бути різної виразності – від повної відсутності до значної інтенсивності. Найвні симптоми неспецифічні: дискомфорт в уретрі, часте сечовипускання, парестезії чи біль різної інтенсивності у ділянці промежини і прямій кишці, виділення з уретри, що з'являються при ходінні, дефекації або фізичному навантаженні, порушення сечовипускання (почастішання, болючість, відчуття неповного випорожнення). Деяких пацієнтів турбують болючість або передчасність еякуляції, гематоспермія, еректильна дисфункція, яка виникає при тривалому перебігу хвороби. Зміни загального стану виявляються у порушенні працездатності, виникненні розладів сну, депресивних станів, субфебрилітету, який у багатьох випадках реєструється лише при тривалій регулярній термометрії [52].

### 1.9.2 Взаємозв'язок простатиту та чоловічого безпліддя

Простатит – це захворювання, яке без лікування дуже швидко переростає в хронічну стадію, та стає причиною небажаних для здоров'я наслідків, в тому числі і чоловічого безпліддя.

Запалення передміхурової залози негативно позначається на стані еякуляту, тому що секрет, який виробляється передміхурової залозою, становить до 60% всього об'єму еякуляту.

Найбільш поширені супутні порушення при простатиті наступні:

- 1) знижується рухливість сперматозоїдів;
- 2) зменшується кількість сперматозоїдів в еякуляті;
- 3) морфологічні зміни сперматозоїдів.

Таким чином, при хронічному простатиті виникають зміни в активності еякуляту. Якщо своєчасно не усунути запальний процес виникають, так звані, рубцювання, які порушують нормальний вихід сперматозоїдів у сім'яну рідину. Виникають порушення кровопостачання статевих органів.

Негативні наслідки запального процесу на склад еякуляту також проявляються в наступному:

У сперму потрапляє деяка кількість лейкоцитів, які супроводжують будь-який запальний процес. Вони здатні суттєво погіршити здатність сперми до запліднення.

Сперматозоїди пошкоджуються медіаторами запалення.

Провокуються аутоімунні реакції.

Виходячи з вище перерахованого, між безпліддям і простатитом існує цілком очевидна закономірність.

Лікування безпліддя, причиною якого став хронічний простатит, є в першу чергу спрямоване на усунення запалення [53].

## 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Схема досліду

В якості біологічного тест-об'єкту в роботі використовували самців білих статевозрілих щурів лінії Wistar вагою 200-250 г. у віці 60 діб, згідно літературним даним період статевого дозрівання у щурів настає на 60-й день [50]. Всього використано 33 тварин. Вибір щурів для проведення дослідження зумовлено тим, що вони володіють схожим з людиною будовою статевих залоз, а також протіканням процесу сперматогенезу.

Експеримент проводився протягом двох років, в два етапи, в приміщенні з температурою повітря 22-25°C і відносної вологості 67-70%. Тварини знаходились на загальному режимі віварію, мали вільний доступ до води та корму.

На першому етапі експерименту у відповідності з поставленими задачами тварини розбивались на дві групи. Контрольну групу тварин складала щури, утримані на загальному режимі віварію (14 щурів). Дослідну групу складала тварини, що отримали введення в хвостову вену 1%-го водно-аміачного розчину дітізону, дозою 50 мг/кг (12 щурів).

На другому етапі експерименту була сформована друга піддослідна група з хронічним простатитом гемодинамічної етіології (шляхом ректального вливання скіпідару та 10% розчину димексида) на фоні діабету.

Тварини забивались шляхом декапітації, через п'ять діб після ін'єкції дітізону, під наркозом ефіра з хлороформом (1:1) з дотриманням принципів гуманності і в відповідності з вимогами правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин.

## 2.2 Цитохімічне дослідження сперми щурів

Діабет викликали введенням в хвостову вену 1%-го водно-аміачного розчину дітізону, дозою 50 мг.кг. У тварин при цьому брали кров з хвоста та вимірювали вміст цукру в крові за допомогою глюкометра.

Розчин дітізону для ін'єкцій готується наступним чином. В колбу з щільно закритою пробкою наливають 30 мл дистильованої води, додають 0,6 мл 25%-го розчину гідроксиду аммонія, 400 мг дітізона. Суміш перемішують на водяній бані при температурі 70°C протягом 10 хвилин, потім фільтрують через беззольний фільтр. Отриманий фільтрат і представляє собою одновідсотковий водно-аміачний розчин дітізона.

Простатит викликали за рахунок гіперемії, приток венозної крові викликали однократним введенням в пряму кишку крис 1 мл розчину скіпідару з 10% розчином димексиду (в якості провідника) в пропорції 1:4. Суміш енергійно встрішують протягом хвилини для більшої гомогенності та утворення дрібнодисперсної емульсії, після чого вливають на глибину 25 мм (відстань від ануса до передміхурової залози в щурів).

Сперму брали у щурів через 5 діб після ін'єкції дітізона. Предаток сім'яника розсікався, з нього видавлювали сперму, з якої готували мазки.

Мазки фіксувались впродовж 5 хвилин в парах формаліну. Для цього в чашку Петрі наливали 20 мілілітрів формаліна, на дно її клали дві скляні палички. Поверх паличок, мазком вниз, розміщували предметні скельця. Закривали чашку Петрі кришкою. При цьому мазки інкубувались у парах формаліну. Далі, з чашки знімали кришку, вилучали мазки і клали їх в іншу чашку Петрі. На мазки наливали через піпетку 0,5% розчин флоксину, або 0,2% водно-аміачного розчину дітізону. Час докращування 5 хв для флоксину, 2 години для дітізону. Далі мазки промивали дистильованою водою, заключали в гліцерин та мікроскопіювали за допомогою світлового мікроскопа на великому збільшенні.



Інтенсивність окрашування оцінювали за бальною системою, запропонованою Хейхоу, Квагліно та Соколовським [54]. За один бал приймали слабо позитивну реакцію, два бали- помірна реакція, три бали- виражена за інтенсивністю реакція. Середня величина інтенсивності цитохімічної реакції флоксину встановлювали на основі підрахунка ста сперматозоїдів.

### 2.3 Морфометричне дослідження сім'яників білих щурів

Дослідження проводилось на базі ДЦ «Medlife-bio».

Матеріалом дослідження були статеві залози статевозрілих самців білих щурів. Для гістологічного дослідження зразки тканини статевих залоз фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну. Зафіксовані зразки після промивки проточною водою обезводнювали шляхом занурення досліджуємого матеріалу в спирти зростаючої концентрації та заливали в парафін. Готували гістологічні поперечні зрізи сім'яних залоз товщиною 10-15 мкм, окрашували їх гематокселин-еозином. Зразки тканини досліджували за допомогою цифрового мікроскопа Axio Imager.M2 (ZEISS, Японія) з програмним забезпеченням для аналізу зображення AxioVision SE64 Rel. 4.8.3 и ZEN 2011.

Фотозйомку препаратів виконували влаштованою цифровою камерою AxioCam MRc5 (ZEISS, Японія).

Морфометричне вимірювання сім'яників проводили при збільшенні 10×10, 40×10 і 100×10. Розширення отриманих зображень – 1300×1030 пікселей.

При оглядній мікроскопії вивчали морфологічні особливості сім'яних залоз, після чого визначали наступні морфометричні параметри:

- 1) товщину білкової оболонки сім'яника;

2) кількість звитих сім'яних каналців в одному полі зору, площу поздовжнього перетину звитого сім'яного каналця і його просвіту, площу сперматогенного епітелію та його товщину;

3) кількість діляток інтерстиція між звитими сім'яними каналцями в одному полі зору, а також їх площу;

4) кількість міоїдних клітин в стінці звитого сім'яного каналця, площу міоїдних клітин, площу цитоплазми мцоїдних клетин, діаметр и площу їх ядер.

## 2.4 Статистичні методи обробки даних

Отримані цифрові данні мали нормальний розподіл, тому в якості критерія достовірності використовували параметричний тест Стьюдента.

Керуючись літературою з статистичної обробки отриманих результатів [55] вираховували величини, що приведені нижче.

Середнє арифметичне  $\bar{x}$  знаходили прямим способом за формулою:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (2.1)$$

де  $\bar{X}$  – середня арифметична;

$\sum x_i$  –сума варіант;

$n$  – число варіант у виборці.

Показник різноманіття ознаки, знаходили за формулою:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (2.2)$$

де  $\sigma$  – показник різноманіття ознаки;

$x_i$  – значення окремих особин;

$\bar{x}$  – середнє значення вибірки;

$n$  – кількість особин;

$\sum_{i=1}^n$  – знак сумування варіантів в межах від першого до  $n$ -го варіанту.

Далі ми рахували похибку середнього арифметичного ( $m_t$ ) за формулою:

$$m_t = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} \quad (2.3)$$

де  $m_t$  – похибка середнього арифметичного;

$\sigma$  – показник різноманіття ознаки;

$n$  – кількість особин.

Різниці ( $t_d$ ) знаходимо за формулою:

$$t_d = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}} \quad (2.4)$$

де  $m$  – похибка середнього квадратичного відхилення;

$\sigma$  – показник різноманіття ознаки;

$n$  – кількість особин.

Показник достовірності ( $p$ ) знаходиться за таблицею Стюдента на основі даних формули  $t_d$  та  $(n_1+n_2-2)$  [53].

В тому випадку, коли довірливу вірогідність беруть рівній 0,95 (тобто 95%), то ризик помилки 5%, а нормування відхилення ( $T$ ) складає 1,96.

Якщо рахувати, що 5% ризик помилки надто високий, то в якості доступного можна взяти 1% ризик помилки, а звідси 99% вірогідність достовірності твердження. Це значення достовірної вірогідності використовується в більшості біологічних досліджень. При  $p=0,99$   $t=2,58$ .

В випадках, що потребують високої достовірності, використовують в якості довірливої вірогідності значення  $p=0,999$ . При цьому, ризик помилки знижається до 1 випадку з 1000, а довірливий інтервал стає ширшим [55].

### 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### 3.1 Цитохімічне дослідження

На препаратах чітко видні сперматозоїди, пофарбовані в синій колір. В області ядра та хвостика фарбування більш інтенсивне, слабо фарбується акросома. Контрольна група (рисунок 3.1). Дослідна група діабетиків, помітні патологічні зміни клітин (рисунок 3.2). Дослідна група щурів з простатитом, помітні обірвані хвости, аглютинація сперматозоїдів (рисунок 3.3).

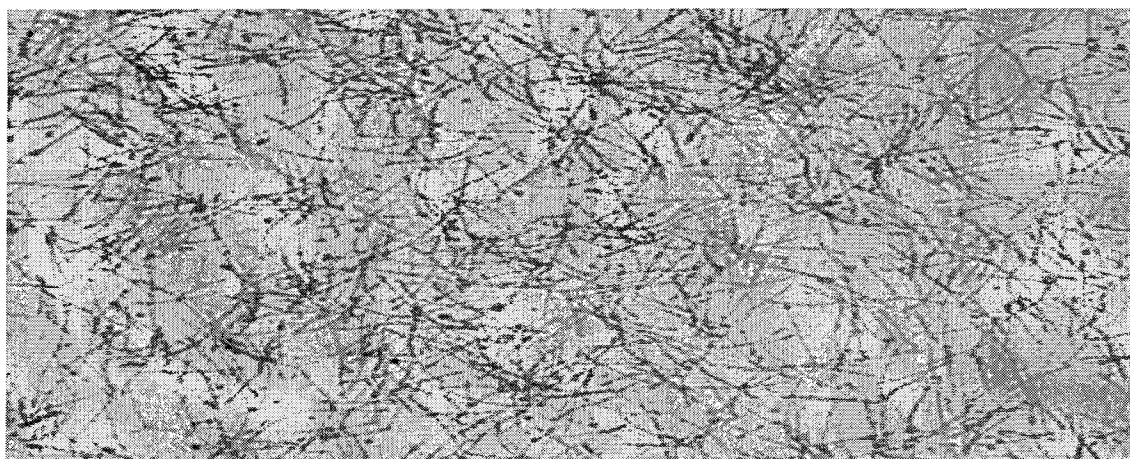


Рисунок 3.1 – Сперматозоїди контрольної групи самців білих щурів (об. 100×, ок. 2,3)

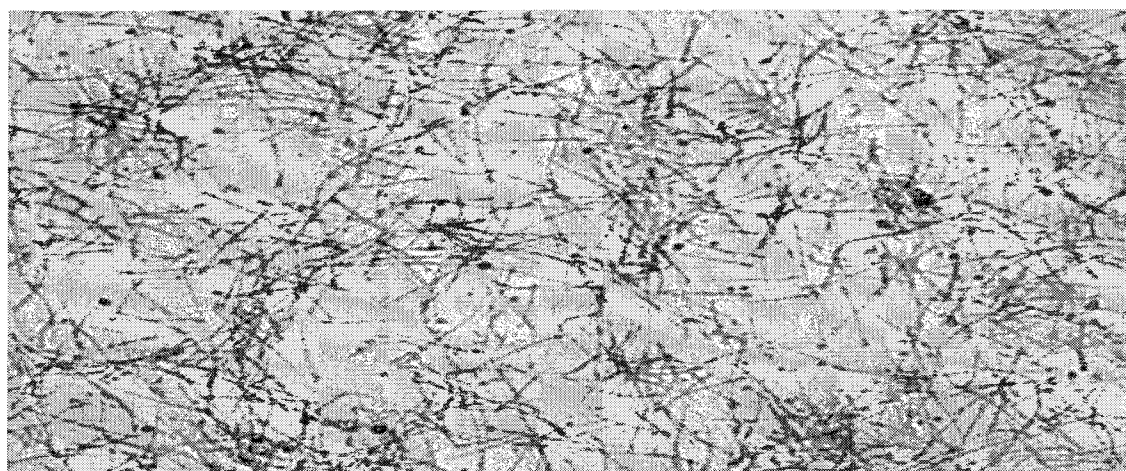


Рисунок 3.2 – Сперматозоїди дослідної групи самців білих щурів з діабетом (об. 100 ×, ок. 2,3)

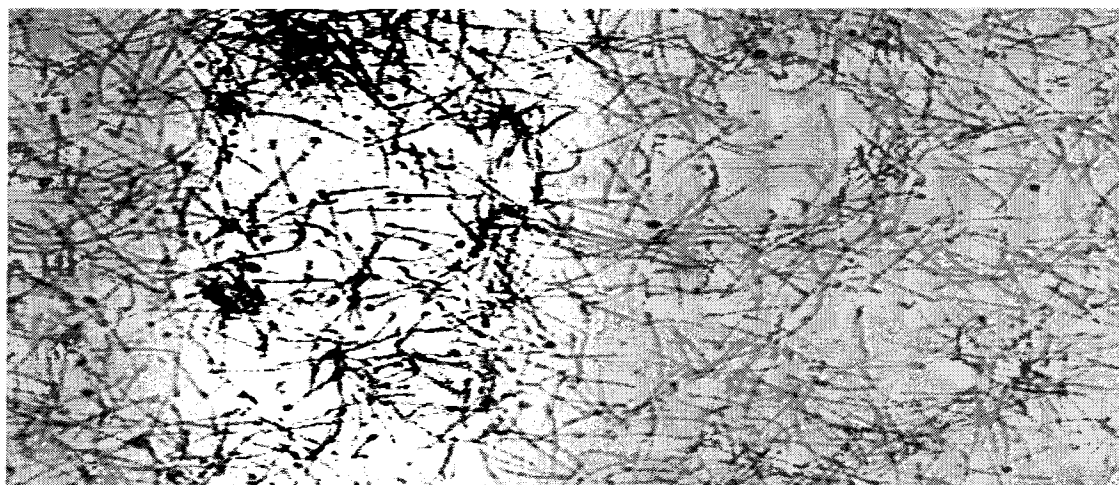


Рисунок 3.3 – Сперматозоїди дослідної групи самців білих щурів з простатитом (об. 100 ×, ок. 2,3)

Як видно з таблиці 3.1, у контролі інтенсивність цитохімічної реакції флоксину в сперматозоїдах коливається в межах 0,6-2,8 а проведений аналіз характеру розподілу представлений на рисунку 3.3.

Рисунок 3.4 показує, що данні інтенсивності цитохімічної реакції в сперматозоїдах контрольних щурів розподіляються по нормальному типу. Інтенсивність реакції в обох випадках знаходилась в межах 0,5-1,0; в трьох випадках 1,0-1,5; в чотирьох 1,5-2,0; в трьох 2,0-2,5; вдвох випадках 2,5-3,0.

Таблиця 3.1 – Інтенсивність цитохімічної реакція флоксину в сперматозоїдах у контрольної групи, діабетиків та тварин з простатитом.

Контроль	Цукровий діабет	Простатит + діабет
1	2	3
0,9	1,6	1,4
2,8	0,9	0,7
1,7	1,1	0,9
1,1	0,3	0,1
1,8	0,8	0,6

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
2,1	1,7	1,4
0,6	1,8	1,6
2,4	1,4	1,2
1,6	0,7	0,5
1,3	1,2	1,0
2,2	2,1	1,9
1,7	1,2	1,0
1,4	–	–
2,6	–	–
$x \pm m = 1,7 \pm 0,16$	$x \pm m = 1,2 \pm 0,16$	$1,03 \pm 0,3$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$

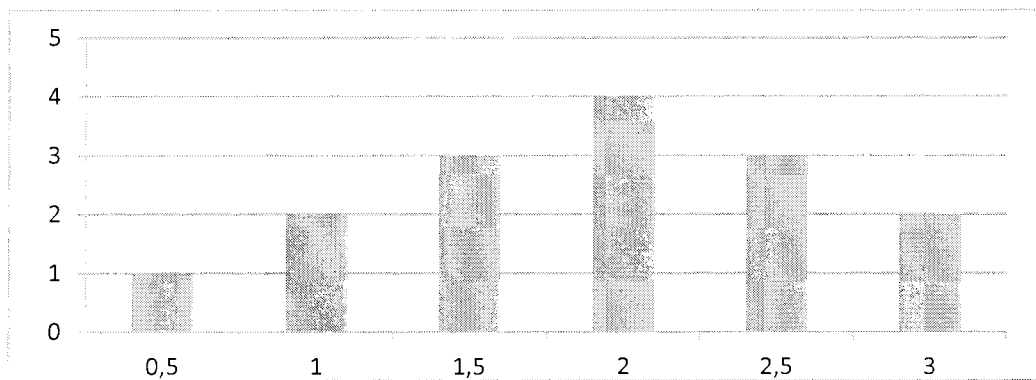


Рисунок 3.4 – Розподіл даних інтенсивності цитохімічної реакції флоксину в сперматозоїдах у контрольної групи. По осі абсцис – інтенсивність реакції. По осі ординат – кількість випадків

У щурів з ЦД коливання інтенсивності реакції були в межах 0,3-2,1.

Графічне відображення рисунка 3.4 дає уявлення про характер розподілення.

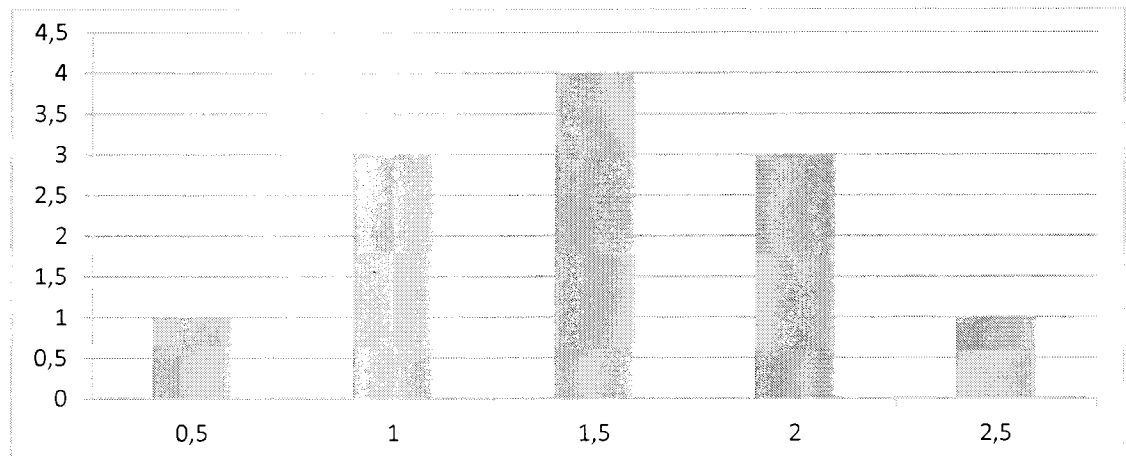


Рисунок 3.5 – Розподілення даних цитохімічної реакції флоксину в сперматозоїдах щурів з діабетом. По осі абсцис – інтенсивність реакції. По осі ординат – кількість випадків.

З рисунка 3.5 видно, що данні інтенсивності цитохімічної реакції в сперматозоїдах щурів з діабетом розподіляються за нормальним типом. Інтенсивність реакції в одному випадку знаходиться в межах 0-0,5; в трьох випадках 0,5-1,0; в чотирьох 1,0-1,5; в трьох 1,5-2,0; в одному випадку 2,0-2,5.

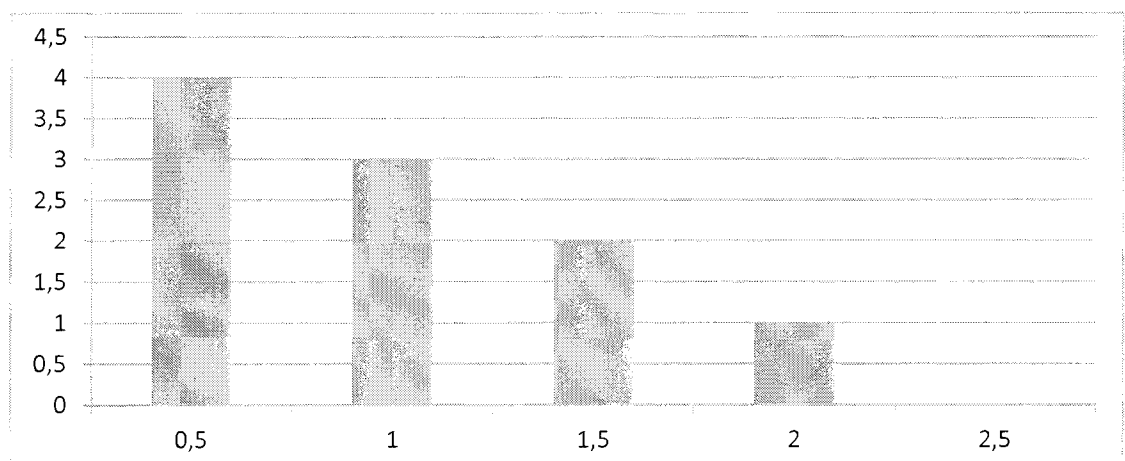


Рисунок 3.6 – Розподілення даних цитохімічної реакції флоксину в сперматозоїдах щурів з діабетом та простатитом. По осі абсцис – інтенсивність реакції. По осі ординат – кількість випадків.

З рисунка 3.6 видно, що данні інтенсивності цитохімічної реакції в сперматозоїдах щурів з простатитом на фоні діабету розподіляються за



нормальним типом. Інтенсивність реакції в одному випадку знаходиться в межах 1,5-2; в двох випадках 1-1,5; в трьох 0,5-1,0; в чотирьох 0-0,5.

Таким чином у щурів діабетиків відбуваються зміни, що характеризуються ослабленням інтенсивності цитотоксичної реакції флоксину на 29% в порівнянні з нормою, а у щурів з простатитом на фоні діабету на цілих 39%. Ці зміни можна пов'язати з ослабленням функціональної активності сперматозоїдів.

Критеріями діабету була гіперглікемія, спостерігалась залежність між інтенсивністю цитохімічної реакції в сперматозоїдах та ступенем важкості діабету у щурів.

Порівняльні данні дослідження цитохімічної реакції флоксину та дітізону представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Інтенсивність цитохімічної реакції флоксину і дітізону в сперматозоїдах у щурів з експериментальним діабетом

Група обстежуваних	Число обстежених	Інтенсивність реакції	
		Флоксин	Дітізон
Контроль (норма)	14		
$\bar{X}$		1,7	1,5
m		0,16	0,14
Дітізоновий діабет	12		
$\bar{X}$		1,2	0,7
m		0,15	0,08
p		<0.05	<0.01
Простатит на фоні діабету	12		
$\bar{X}$			
m		1,03	0,5
p		0,3	0,14
		<0.05	<0.01

Як видно з таблиці 3.2 інтенсивність цитохімічної реакції флоксину при ЦД склали 71% по відношенню до норми, а дітізонової 47%. Інтенсивність цитохімічної реакції флоксину при простатиті з ЦД склали по відношенню до норми 61%, а дітізонової 33%. Ці данні показують, на скільки змінені інтенсивності двох цитохімічних реакцій.

### 3.2 Морфометричне дослідження сім'яників самців білих щурів

Морфометричні дослідження показали, що в дослідній групі тварин з ЦД, порівнянно з контролем відбувається зменшення товщини білкової оболонки сім'яника на 42,24%, а у групи з простатитом на фоні ЦД на 50,12% ( $P \leq 0,05$ ).

В звитих сім'яних каналцях відбуваються наступні зміни:

1) зменшується кількість звитих сім'яних каналців в одному полі зору на 25,14% (ЦД), та на 35% з простатитом на фоні ЦД ( $P \leq 0,05$ );

2) збільшується площа поздовжнього зрізу звитого сім'яних каналців та їх просвіту відповідно на 13,72% (ЦД) та 28,01% з простатитом на фоні ЦД ( $P \leq 0,05$ );

3) збільшується площа сперматогенного епітелію, та його товщина відповідно на 13,76% та 21,19% ( $P \leq 0,05$ );

4) зменшується кількість міоїдних клітин в стінці звитого сім'яного каналця відповідно на 35,80% та 42,32% ( $P \leq 0,001$ ), при цьому збільшується площа міоїд. Данні представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Морфометричні показники звитих сім'яних каналців білих щурів.

Морфометричні показники	Контроль	ЦД	Простатит+ ЦД
Кількість звитих сім'яних каналців в одному полі зору	34,68±0,94	25,96±0,69*	22,34±0,67*
площа поздовжнього зрізу звитого сім'яного каналця, мкм <sup>2</sup>	45469,74±1746,76	52701,15±2703,18*	53422,34±6602,11*
Площа просвіту каналця, мкм <sup>2</sup>	8878,17±832,41	21146,15±1091,75*	25321,16±1072,23*
Площа сперматогенного епітелію, мкм <sup>2</sup>	36591,57±1243,36	31554,72±2526,31*	29983,64±3414,13*
Товщина сперматогенного епітелію, мкм	36,62±2,34	28,86±1,77*	26,68±2,11*
Кількість міоїдних клітин в стінці звитого сім'яного каналця	19,44±1,42	12,48±1,49*	10,22±1,4*
Площа міоїдної клітини, мкм <sup>2</sup>	10,63±2,55	19,07±4,49*	21,03±3,34*

Примітка. \* – відмінності від контролю при  $P < 0,001$

Морфометричні зміни сім'яних залоз представленні на рисунках 3.5, 3.6 контроль та дослід відповідно.

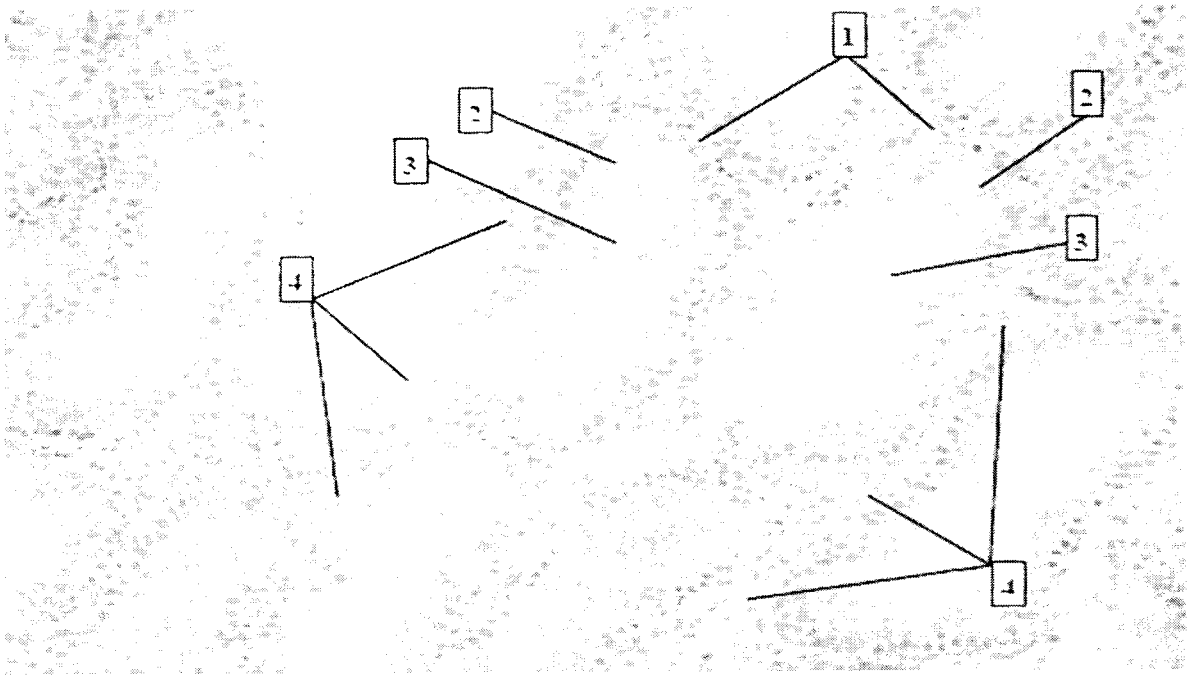


Рисунок 3.7 – Повздовжній зріз сім'яних залоз щурів з ЦД. Фарбування гематоксилін-еозин (об. 10 × ок. 10). 1 – звитий сім'яний каналець; 2 – сперматогенний епітелій; 3 – просвіт каналця; 4 – інтерстиціальна тканина

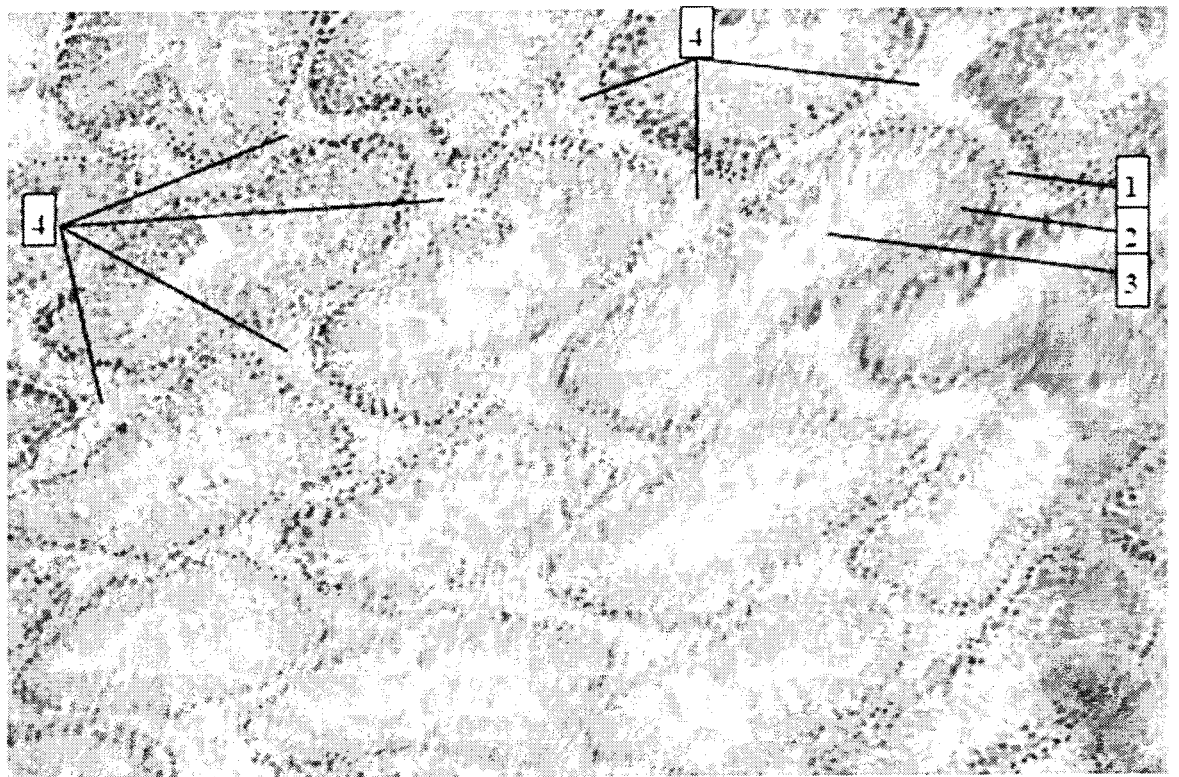


Рисунок 3.8 – Повздовжній зріз сім'яних залоз щурів з простатитом на фоні ЦД. Фарбування гематоксилін-еозин (об. 10 × ок. 10). 1 – звитий сім'яний

каналець; 2 – сперматогенний епітелій; 3 – просвіт каналця; 4 – інтерстиціальна тканина

Зміна морфології сперматозоїдів у просвіті звитого сім'яного каналця представлені на рисунках 3.7, 3.8, 3.9 контроль, ЦД, ЦД+простатит відповідно.



Рисунок 3.9 – Сперматозоїди самців білих шурів контрольної групи в просвіті звитого сім'яного каналця. Окраска гематоксилін-еозин (об. 100 × ок. 10)

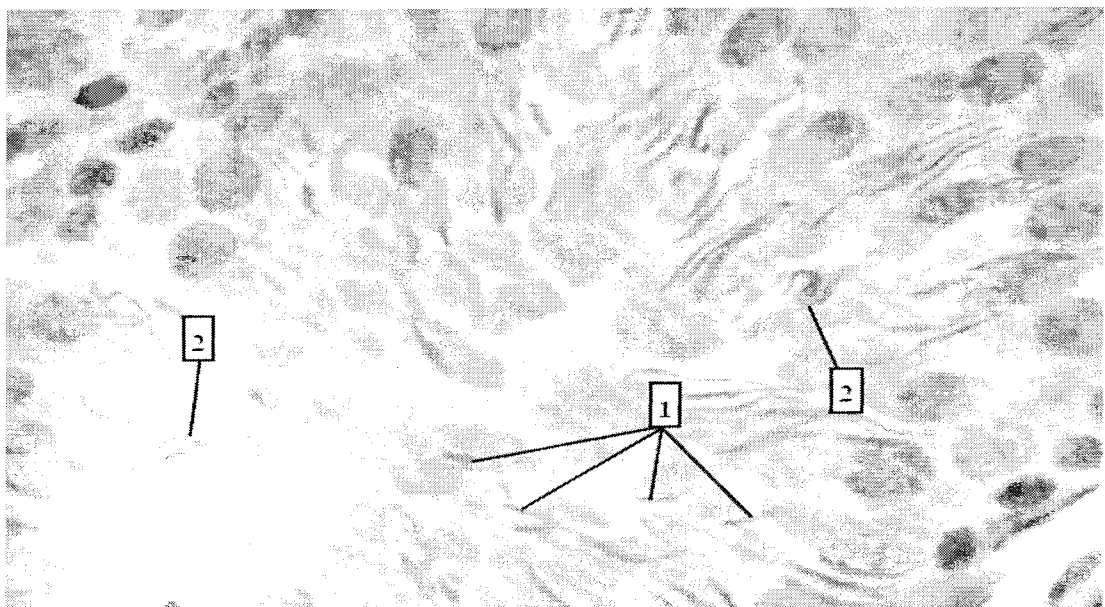


Рисунок 3.10 – Сперматозоїди в просвіті звитого сім'яного каналця шурів з ЦД. Окраска гематоксилін-еозин (об. 100 × ок. 10). 1 – обірвані хвости; 2 – аглютинація сперматозоїдів

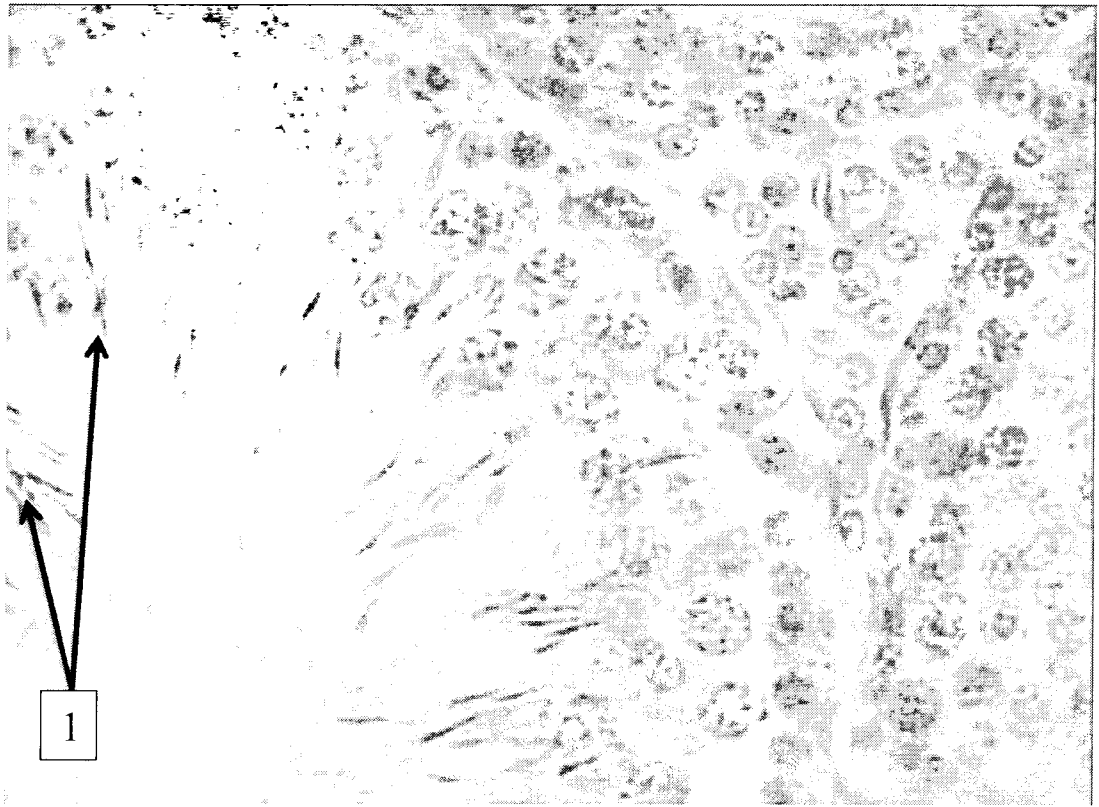


Рисунок 3.11 – Сперматозоїди в просвіті звитого сім'яного каналця дослідної групи щурів з простатитом на фоні ЦД. Окраска гематоксилін-еозин (об. 100 × ок. 10). 1 – аглютинація сперматозоїдів

Порівняно з контролем відбувається зміна форми міоїдних клітин до напівкруглої, або овальної. Вони розташовуються по контуру звитого сім'яного каналця не рівномірно, залягаючи групами, або одиночно. Базальна частина клітин Сертолі значно зменшується в розмірах, та має більш округлу форму. Апікальна частина клітин має більш витягнуту форму. Сперматогонії, порівняно з контролем, мають менший розмір. Стволові сперматогонії мають не правильну форму. Сперматоцити приймають овальну, рідко сферичну форму.

Дітізон використовується хіміками-аналітиками для виявлення металів. В окремі серії досліджень нами була вивчена селективність цитохімії реакції дітізона з цинком. З цим металом він утворює тісні комплекси етилендіамінтетраоцтової кислоти і діетилдітіокарбому натрію.

Якщо на пофарбований зразок нанести, будь-який з вказаних раніше розчинів, то сперматозоїди втратять колір, відбувається витіснення дітізону з комплексів з цинком.

Приведенні данні вказують на те, що за допомогою фарбування дітізоном – виявляємо цинк у сперматозоїдах. Відповідно, можна казати про дефіцит цинку в сперматозоїдах при діабеті.

На прикладі панкреатичних клітин В був показан взаємозв'язок між концентрацією цинку в клітинах та їх функціональним станом. Це можна сказати і відносно сперматозоїдів. При ЦД порушується функція сперматозоїдів, що не може не відбитися на репродуктивній функції організму.

У групі тварин з простатитом виявляються більш виражені зміни, на менша інтенсивність цитохімічної реакції, так як одна з функцій передміхурової залози в секретії вільних йонів цинку, для стабілізації мембран сперматозоїдів.

#### 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Перед початком роботи науковим керівником був проведений інструктаж з охорони праці за інструкціями № 296 та № 199 з Охорони праці та інструкцією № 62 з пожежної безпеки.

Повітря робочої зони повинно відповідати ДСТУ 12.1.005-88. Важливу роль при роботі в лабораторії має провітрювання. Воно необхідно для відновлення концентрації кисню в повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу, залишків хімічних речовин. Необхідно забезпечувати постійний рух повітря, шляхом відкриття вікон, у випадку використання отруйних та речовин неприємним запахом, приточновитяжної вентиляції, що повинна відповідати СНІп 2.04.05-91 і ДНАОП 0.03-3.15-89 [56].

Температура повітря повинна бути в оптимальному діапазоні 18-20°C. Оптимальна швидкість руху повітря у приміщенні 0,25-0,3 м/с. Відносна вологість повітря 60-70%. Атмосферний тиск в лабораторії такий як і в навколишньому середовищі. Оптимальним вважають атмосферний тиск 760 мм.рт.ст. Природне і штучне освітлення лабораторії повинне відповідати вимогам СНІп II 4-79. Для запобігання виникнення нещасних випадків, пожеж і вибухів слід чітко виконувати правила з техніки безпеки. Експерименти треба проводити акуратно, уважно та після ознайомлення із приладами, інструментами, властивостями речовин і правилами безпеки [56].

Перед початком роботи треба: одягти отримати дозвіл на виконання роботи, спеціальний одяг, ознайомитись із правилами безпеки при роботі, обладнанням, матеріалами та інструментами. Необхідно перевірити на справність прилади: цілісність дротів, заземлення (занулення) приладів. Упевнитись в наявності засобів гасіння вогню і надання першої долікарської допомоги. При роботі з хімічними реактивами обов'язковий спецодяг (халат з



бавовняної тканини згідно ст. 163 кодексу законів про працю України і ДНАОП 0.00-4.26-96.

Неприпустимо, щоб пробірка була наповнена до країв, що може призвести до проливання і попадання рідин на шкіру експериментатора. Зовсім неприпустимо закривати пробірку пальцем і струшувати її в такому виді, оскільки можна зашкодити шкіру, отримати опік. При нагріванні відкритий кінець пробірки повинен бути звернений у бік від працюючого і від сусідів по столу, щоб уникнути попадання на шкіру чи в очі випадково виплеснутої рідини. При митті посуду треба стежити за тим, щоб йорж не вдарявся об дно і стінки посуду, що може призвести биття скляних предметів та травмування. У раковину забороняється виливати і видаляти концентровані розчини кислот і лугів, що сильно пахнуть, та отруйні речовини, і т.п. При виливанні в раковину таких речовин можливе їх випаровування й отруєння повітря лабораторії та прилеглих приміщень. Концентровані кислоти і луги необхідно попередньо сильно розбавити чи нейтралізувати, щоб уникнути руйнування каналізаційної мережі (відповідно до ДСТ 12.1.007-76) [57].

При написанні цієї роботи мені довелося працювати із електроприладами. З усіма приладами я працював у присутності лаборанта та чітко дотримуючись інструкцій та паспортів заводу-виробника. Після закінчення дослідів, а також коли прилад був тимчасово не потрібен, він був відключений від електромережі. Використовувалися лише діючі прилади, що пройшли обов'язковий профілактичний огляд та перевірку [57].

До нещасних випадків, які можуть статися при виконанні моєї роботи, відносяться термічні і хімічні опіки, електротравми, попадання біологічних рідин на одяг, шкіру і слизові оболонки, а також виникнення задухи при роботі у лабораторії з неполадженими витяжками.

Термічні опіки виникають при дії високої температури. Перша допомога при термічних опіках полягає в швидкому припиненні дії чинника. Для цього потрібно відразу після евакуації потерпілого із зони ураження, охолодити місце

опіку тому, щоб після припинення дії температури на тіло зупинити денатурацію білків.

Якщо на потерпілому горить одяг, людину потрібно повалити на землю і накрити ковдрою, брезентом, пальтом, щоб припинити доступ повітря до полум'я, а потім облили водою тлінну одежу.

Хімічні опіки виникають при потраплянні на шкіру розчинів сильних кислот (хлорної, азотної, сульфурної), луг і солей деяких важких металів. Невідкладна допомога: одяг, промочений хімічною речовиною, негайно видаляють, при цьому рятівник повинен працювати в гумових рукавичках. Уражену ділянку поливають великою кількістю проточної води впродовж 10 – 15 хвилин, а якщо допомога розпочата пізно, то впродовж  $\frac{1}{2}$ -1 години. При цьому потрібно пам'ятати, що органічні речовини які мають у своєму складі алюміній при з'єднанні з водою запалюються, тому їх змивати водою не можна. Обмив уражену ділянку шкіри, приступають до нейтралізації хімічного агента: при опіках кислотою використовують 4% розчин соди, а при опіках лугом – слабкий розчин оцтової або лимонної кислоти, котрими змочують серветки, які накладають на опікову поверхню [57].

Інструкція з охорони праці при роботі з кров'ю та іншими біологічними рідинами.

До самостійної роботи, при якій можливий контакт з кров'ю та іншими біологічними рідинами, допускаються особи не молодше 18 років, які не мають медичних протипоказань і пройшли інструктаж.

Всі біологічні рідини треба сприймати як потенційно заражені ВІЛ-інфекцією, тому розроблена перша допомога при цих випадках. У кабінеті підрозділу, де можливий контакт з біологічними рідинами пацієнтів, повинна бути аварійна аптечка «Анти-СНІД», до складу якої входять: 70% етиловий спирт; ватно-марлеві тампони; 0,05% розчин марганцевокислого калію або наважка препарату в сухому вигляді з необхідною кількістю дистильованої води для приготування розчину; 5% спиртовий розчин йоду; бактерицидний пластир; очні піпетки. одноразовий шприц; перев'язувальний матеріал.

Вимоги охорони праці перед початком роботи. Одягнути і привести в порядок робочий одяг: халат х/б, застебнути манжети і поли халата, надіти шапочку і підібрати під нього волосся. На ноги надіти змінне взуття. Підготувати і перевірити засоби індивідуального захисту. Пошкодження шкіри на руках, якщо такі є, заклеїти пластиром або надіти напальчники. Переконаватися в укомплектованості аптечки «Анти-СНІД» [57].

Вимоги охорони праці під час роботи. Неухильно дотримуватися заходів індивідуального захисту. Всі діагностичні дослідження, лікувальні процедури, оперативні втручання ВІЛ-інфікованим пацієнтам необхідно проводити в останню чергу, весь біологічний матеріал дезінфікується і знищується, про що робляться. Медичний інструментарій піддається 3-х етапній обробці у відповідності з ОСТ 42-21-2-85.

В клініко-діагностичній лабораторії при роботі з кров'ю, сироваткою або іншими біологічними рідинами забороняється: видувати рідину з піпетки ротом, слід користуватися гумовою грушею; переливати кров або сироватку через край пробірки.

При центрифугуванні досліджуваного матеріалу центрифуга обов'язково повинна бути закрита кришкою до повної зупинки ротора.

Вимоги охорони праці в аварійних ситуаціях. При забрудненні рук кров'ю та іншими біологічними рідинами слід ретельно протерти їх тампоном, змоченим шкірним антисептиком, після чого вимити проточною водою з милом. При забрудненні рук, захищених рукавичками, – рукавички обробити серветкою. потім вимити проточною водою, зняти рукавички робочою поверхнею усередину, вимити руки і обробити їх шкірним антисептиком.

При попаданні крові або рідин на слизову носа – закапати 0,05% розчин марганцевокислого калію, рот і горло негайно прополоскати 70% спиртом або 0,05% розчином марганцевокислого калію. При попаданні біологічних рідин в очі слід негайно промити їх проточною водою, потім промити розчином марганцевокислого калію за допомогою одноразового шприца у співвідношенні 1:10000. При попаданні біоматеріалу на халат або одяг зробити наступне: одяг

зняти і замочити в одному з дезрозчинів; шкіру рук та інших ділянок тіла при їх забрудненні через одяг, після зняття одягу, протерти 70% розчином етилового спирту.

При аварії під час роботи на центрифугі дезінфекційні заходи починають проводити не раніше ніж через 40 хв після зупинки ротора, тобто після осадження аерозолі. Після закінчення 40 хв відкрити кришку центрифуги і занурити всі центрифужні стакани і розбите скло в дезрозчин.

При попаданні інфікованого матеріалу на поверхні стін, підлоги, обладнання – протерти їх 6%-ий перекисом водню 3% хлораміном або ін. рекомендованими деззасобами, дворазово з інтервалом у 15 хвилин.

Обробка результатів досліджень проводилася з застосуванням комп'ютерної техніки. До роботи на комп'ютері допускаються особи, що пройшли навчання та інструктаж з охорони праці. Усі особи, що працюють на комп'ютері, повинні знати міри захисту та прийоми надання першої долікарської допомоги при ураженні електричним струмом.

Вмикання комп'ютерів до електричної мережі здійснюється тільки через спеціально встановлені електричні розетки або вилки із заземленням. Площа, що припадає на одного працюючого з дисплеєм, повинна бути не менше 6,0 м<sup>2</sup>. Відстань між робочими місцями повинна бути не менше 1,5 м в ряду, і не менше 1,25 м між рядками. В приміщеннях, обладнаних відео терміналом, стіни слід фарбувати фарбами пастельних тонів. Фарбованим поверхням слід надавати матову фактуру. Допустимі рівні температури повітря в дисплейних залах 22-24°C і швидкості руху повітря не менше 0,2 м/с. В приміщеннях з дисплеями слід проводити вологе прибирання і регулярне провітрювання протягом робочої зміни. Видалення пилу з екрану слід проводити не рідше 1 разу за зміну.

Покриття стола повинно бути матовим з коефіцієнтом відбиття 0,25-0,4. Освітлення робочих місць в горизонтальній площині на рівні 0,8 м від підлоги повинно бути не менше 400 лк. Для штучного освітлення в дисплейних залах слід застосовувати люмінесцентні лампи типу ЛБ [58].

Перед початком роботи видалити пил з екрану, установити захисний екран, перевірити захисне заземлення (занулення), упевнитись у наявності засобів гасіння вогню.

Різні види робіт вимагають різного підходу в організації перерв. Для робіт, що використовуються з великим навантаженням рекомендується 10-15 хв. Через кожні 2 години. Кількість пауз тривалістю 2 хв. регулювалися індивідуально, а форма і зміст можуть бути різними: виконання альтернативної допоміжної роботи, що не вимагає великого напруження, проведення фізичних вправ на корекцію вимушеної пози, покращенню венозного кровообігу, часткове поновлення дефіциту активного руху. Після кожних двох годин роботи влаштовувала невеличку (10-15 хвилин) перерву в роботі, під час якої виконувала гімнастичні вправи для зняття напруження з м'язів та спеціальні вправи для зняття зорової втоми.

Напруга живлення ПК (220 В) є небезпечною для життя людини. Тому, незважаючи на те, що в конструкції комп'ютера передбачена достатня ізоляція від струмопровідних ділянок, необхідно знати та чітко виконувати ряд правил техніки безпеки. Забороняється торкатися екрана і тильного боку дисплея, проводів живлення та заземлення, з'єднувальних кабелів, порушувати порядок увімкнення й вимикання апаратних блоків, класти на апаратуру сторонні предмети, працювати на комп'ютері у вологому одязі та вологими руками, палити в приміщенні, де знаходяться комп'ютери. Під час роботи на комп'ютері необхідно суворо дотримуватися інструкції з експлуатації апаратури, працювати на клавіатурі чистими сухими руками, не натискуючи на клавіші без потреби чи навмання, коректно завершувати роботу з тим чи іншим програмним засобом [58].

Таким чином я можу зробити висновок, що суворе дотримання мною правил особистої гігієни, правил техніки безпеки в лабораторії та правил поведінки допомогло зберегти здоров'я, мінімізувати можливість нещасних випадків.

## ВИСНОВКИ

1. Простатит на фоні діабету має безпосередній негативний вплив на чоловічу потенцію та процес утворення сперматозоїдів- сперматогенез.

2. При захворюванні спостерігається зниження цитохімічної реакції флоксину та дітізону в сперматозоїдах на 29% та 42% відповідно. В нормі спостерігається помірна інтенсивність цитохімічної реакції фарбуванні сперматозоїдів флоксином та дітізоном.

3. За морфометричними показниками порівняно з контролем у сім'яних каналцях відбувається зміна форми міоїдних клітин до напівкруглої, або овальної. Вони розташовуються по контуру звитого сім'яного каналця нерівномірно, залягая групами, або одиночно. Базальна частина клітин Сертолі значно зменшується в розмірах, та має більш округлу форму. Апікальна частина клітини має більш витягнуту форму. Сперматогонії, порівняно з контролем, мають менший розмір. Стволові сперматогонії мають неправильну форму. Сперматоцити приймають овальну, рідко сферичну форму. В цілому, спостерігаються дегенеративні зміни, що призводять до порушень статетової функції та сперматогенезу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дана робота може бути застосована у школі на уроках біології для ознайомлення дітей з процесом сперматогенезу, пропагандою здорового способу життя.

2. Данне дослідження може використовуватися для практичних робіт з гістології, цитохімії та ендокринології, патологічної фізіології.

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Pories W. J. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995. Vol. 56. P. 339-352.
2. Ballantyn G. H. The Surgical Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Changes in HOMA Insulin Resistance in the First Year. *Biochemical.* 2014. Vol. 48. P. 129-303.
3. Scopinaro N. Prospective controlled study of the effect of BPD on type 2 Diabetes and metabolic syndrome in patients with 25-35 BMI. *Scopinaro.* Vol. 76. 2015. P. 34-39.
4. Brian C., Leutholtz I. Exercise and disease management. *BocaRaton.* 2011. Vol. 32. P. 68-74.
5. Poretsky L. Principles of Diabetes Mellitus. *CELL Press.* 2012. Vol. 2. P. 123-129.
6. Ali H., Anwar M. Diabetes Mellitus from Antiquity to Present Scenario and Contribution of Greco-Arab Physicians. *JISHIM.* 2006. Vol. 4. P. 156-161.
7. Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Chronic Kidney Dis.* 2005. Vol. 12. P. 45-53.
8. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. New York : Springer, 2010. P. 456.
9. Старкова, Н. Т. Клиническая эндокринология. *Спутник врача.* 2002. №7. 372 с.
10. Уоткинс П., Питер Дж. Сахарный диабет. *Бином.* 2006. №10. 15 с.
11. Ларін О. С. Паньків В. І. Селіваненко М. І. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2011. № 35. С. 76-81.



12. Михайлов В. В. Основы патологической физиологии : руководство для врачей. Москва : Медицина, 2001. 264 с.
13. Алмазов В. А. Клиническая патофизиология : учеб. пособие для студентов вузов. Санкт-Петербург : ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 1999. 327 с.
14. Williams J. Textbook of endocrinology. *Journal of Health Disparities Research and Practice*. 2007. Vol. 5. P. 1371-1435.
15. Lambert P., Polly J. What is Type 1 Diabetes? *Medicine*. 2002. Vol. 5. P. 30.
16. Position Statement of AMERICAN DIABETES ASSOCIATION – Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2015. Vol. 35. P. 64-71.
17. Vaxillaire M. Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Journal of Health Disparities Research and Practice*. 2012. Vol. 29. P. 254-264.
18. Безбах В.М. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом. Социально-психиатрические аспекты сахарного диабета. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. №1. 2005. 48-56 с.
19. Дистергова О. В. Руководство по лечению сахарного диабета. Омск : ОНУ, 2010. 94 с.
20. Камалов К.Г. Состояние копулятивной и репродуктивной функции у мужчин, страдающих сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед.наук. 13.20.06. Москва, 1988. 24 с.
21. Ещенко В. А. Інкреторна функція підшлункової залози : навч. посіб. Томськ : Видавництво Томського Університету, 1981. С. 3-39.
22. Ещенко В. А. Експериментальний дітизоновий діабет : навч. посіб. Томськ : Видавництво Томського Університету, 1975. С. 94-111.
23. Ещенко В. А. Цукровий діабет : навч. посіб. Томськ : Видавництво Томського Університету. 1993. С. 64-71.

24. Складанная И.И. Морфофункциональные и биохимические показатели эякулята и секрета предстательной железы у мужчин, больных сахарным диабетом. *Сексология и андрология*. № 6. 2002. С. 220-223.
25. Diabetes Damages DNA In Men's Sperm And May Affect Fertility, According To Study. URL : <http://www.sciencedaily> (дата звернення: 15.03.2018).
26. Чернишова Т.Е. Нарушения половой функции у мужчин, больных сахарным диабетом. *Сексология и андрология*. №11. 2006. С. 82-85.
27. Geoffrey M. Correlation between two markers of sperm DANN integrity, DANN denaturation and DAN fragmentation in fertile and infertile men. *Greener Journal of Medical Sciences*. 2001. Vol. 75. P. 674-677.
28. Fred. R. Epidemiology of erectile dysfunction. *Cologne Male survey*. 2014. Vol. 12. P. 305-311.
29. Лучицький Є.В. Морфологічні та біохімічні показники еякуляту у чоловіків з цукровим діабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 12.45.76. Київ, 2010. 34 с.
30. Лучицький В.Є. Стан статевої функції у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. №75. С. 3.
31. Zhao J. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Scientificreports*. 2016. Vol. 12. P. 1-9.
32. Аметов А.С. Мужское здоровье при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский сонет*. 2016. №3. С. 48-55.
33. Тронько М.Д. Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною *Вісн. НАН України*. 2013. № 6. С. 37-44.
33. Авцин А.П., Жаворонкова А.А. Мікроелементи людини : навч.-метод. посіб. Москва : Медицина, 1991. 496 с.

34. Насолодин В.В. Біологічна роль цинку та проявлення недостатчі його в організмі. *Питання харчування*. 1986. №5. С. 6-10.
35. Greknolatt H.M., Felinberg H., Tucker F.A. Carboxypeptidase A: native forms. *Cristalogr.* 1997. Vol. 54. P. 289-305.
36. Greenblatt H.M., Flinberg H. Carboxypeptidase A: native Zinc-remover and mercury-replaced forms. *Crystallogr.* 1997. Vol. 54. P. 289-305.
37. Nooper N.M. Families of zinc metalloproteases. *FEBS lett.* 1994. Vol. 354. P. 1-6.
38. Crowder M.W., Maiti M.L. Glyoxalase II from *A. thaliana* requires Zn (II) for catalytic activity. *FEBS lett.* 1997. Vol. 418. P. 351-354.
39. Caballero J., Gimenez A. Zinc administration improves gastric alcohol-pass metabolism of ethanol in alcohol-fed rats. *Life*. 1997. Vol. 21. P. 1619-1622.
40. Bettger W.J., O'Dell L.L. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life*. 1981. Vol. 30. P. 104-113.
40. Pattison S.E., Telles S., Friar S. Zinc diffusion through lipid bilayers. *Journal of Health Disparities Research and Practice*. 1998. Vol. 351. P. 41-46.
41. Bray T., Better W. Y. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Bio-Med*. 1990. Vol. 8. P. 281-291.
42. Tolmasoff J.M., Oho T., Superoxide dismutase: correlation with life span and specific metabolic rate in primate species. *Acad.* 1981. Vol. 77. P. 2777-2781.
43. Shaheen A.A., Fattah A.A. Effect of dietary zinc on lipid peroxidation, glutathione thiol levels and superoxide dismutase activity in rat tissues. *Biochem.* 1995. Vol.27. P. 89-95.
44. Halliwell B. Superoxide – dependent formation of iron salts is a possible source of hydroxyl radicals in vivo. *Journal of Health Disparities Research and Practice*. 1982. Vol. 205. P. 461-462.
45. Searler A. I., Wilson H.L. Glutathione peroxidase: effect of superoxide hydroxyl and bromine free radicals on enzyme activation. *Intern biology*. 1980. Vol. 37. P. 213-217.

46. Bengoumi M., Essamadi K. Comparative relationship between copper-Zinc plasma concentrations on superoxide dismutase activity in camels and cows. *Vet.* 1998. Vol. 29. P. 557-565.
47. Gavella M., Lipovac V. In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen. *Andrologia.* 1998. Vol. 30. P. 317-323.
48. Vallee B.L. Zinc: biochemistry, physiology, toxicology, and clinical pathology. *Biofactors.* 1988. Vol. 1. P. 31-36.
49. Vallee B.L., Auld D.S. Zinc coordination function and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry.* 1990. Vol. 19. P. 5647-5659.
50. Torriyilia A., Chandum E., Controsis M.F. On the use of ion Zn to discriminate endonucleases activated during apoptosis. *Biochemical.* 1997. Vol. 33. P. 435-438.
51. Wang J. the plasticity of pancreatic cells. *Scientific reports.* 2014. Vol. 24. P. 23-27.
52. Бойко Н. И. Простатит. Новый взгляд на старую проблему. *Урология.* 2011. № 56. С. 34-40.
53. Переверзев А. С., Сергиенко Н. Ф., Илюхин Ю. А. Заболевания предстательной железы. Москва : Юрайт, 2005. 260 с.
54. Хейхоу Ф.Г., Кваглино Дж. Гематологічна цитохімія. Москва : Медицина, 1991. 496 с.
55. Опря А. Т. Статистика навчальний посібник. Київ : Центр учбової літератури, 2012. С. 45-47.
56. Ефремова О.С. Охрана труда от А до Я : практическое пособие. Москва : Альфа-Пресс, 2015. 672 с.
57. Карнаух Н.Н. Охрана труда : учебник. Москва : Юрайт, 2015. 380 с.
58. Карнаух Н.Н. Охрана труда : учебник для бакалавров. Москва : Юрайт, 2013. 340 с.

**Декларація**  
**академічної доброчесності**  
**здобувача ступеня вищої освіти ЗНУ**

Я, Дорошенко Володимир Сергійович, студент II курсу магістратури, форми навчання денної, факультету біологічного, спеціальності 091 Біологія, освітній програмний Біологія, адреса електронної пошти bio-teacher\_@ukr.net, підтверджую, що написана мною кваліфікаційна робота магістра на тему «Стан сперматогенезу та його порушення при простатиті на фоні цукрового діабету» відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить порушень, що визначені у ст. 42 Закону України «Про освіту», зі змістом якого ознайомлений; звідки, що надана мною для перевірки електронна версія роботи є ідентичною її друкованої версії; згоден на перевірку моєї роботи на відповідність критеріям академічної доброчесності у будь-який спосіб, у тому числі за допомогою інтернет-системи а також на архівування моєї роботи в базі даних цієї системи.

Дата \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_

ПІБ Дорошенко В. С.  
(студент)

Дата 14.02.23 Підпис Щенко

ПІБ Щенко Ю. В.  
(керівник)