

## ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ЧИННИКІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ТЕСТИКУЛЯРНИЙ ГОМЕОСТАЗ

*А.М. Романюк, д-р мед. наук, професор;*

*С.В. Сауляк, аспірант;*

*Ю.В. Москаленко\*, лікар-онколог,*

*Сумський державний університет, м. Суми;*

*\*Буринська центральна районна лікарня, м. Буринь*

*Метою роботи є вивчення літературних джерел щодо впливу несприятливих факторів на морфофункціональний стан сім'яників для визначення закономірностей структурних перетворень тестикулярної тканини, шляхів їх корекції.*

*Ключові слова:* сім'яники, репродуктивна функція, вплив, ендокринні дизраптори.

*Целью работы является изучение литературных источников для изучения влияния неблагоприятных факторов на морфофункциональное состояние семенников для установления закономерностей структурных преобразований тестикулярной ткани и путей их коррекции.*

*Ключевые слова:* семенники, репродуктивная функция, влияние, эндокринные дизрапторы.

Демографічна ситуація в Україні щороку змінюється в бік депопуляції [1]. Сучасний стан репродукції пов'язаний із стресами, забрудненням навколишнього середовища при зміні тривалості життя і зниження народжуваності [2]. В Україні частота безплідних шлюбів становить 15-17%, при цьому частка чоловічого фактора становить 30-40% [1]. За останній час встановлено, що причиною безплідності у 30% випадків вважається несприятлива екологія [3].

Серед хімічних речовин, що забруднюють навколишнє середовище, важкі метали та їх сполуки утворюють значну групу токсикантів, які належать до пріоритетних забруднювачів виробничого та навколишнього середовища, тому першочергове значення досліджень у цьому напрямку неодноразово відмічалось у наукових працях [4].

**Метою роботи** є проведення аналізу даних сучасної наукової літератури стосовно впливу несприятливих чинників на морфофункціональний стан сім'яників для виявлення патогенетичних особливостей формування структурних змін та ефективних шляхів їх корекції.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Численні екологічні впливи, ряд генетичних та онтогенетичних порушень реалізуються через порушення балансу між прооксидантною та антиоксидантною системами у тканині сім'яників, що призводить до порушень обміну та зниження фертильності сперми [2].

Прооксидантно-антиоксидантна система включає генерацію активних форм кисню і запуск ними неферментативного вільнорадикального перекисного окиснення біополімерів, яке лімітується антиоксидантним захистом. Взаємовідношення між прооксидантними та антиоксидантними факторами є складовою частиною морфофункціонального гомеостазу. Саме через порушення прооксидантно-антиоксидантної системи реалізується значна частина несприятливих екзо- та ендогенних впливів з виникненням морфологічних наслідків. Вирішальний вплив на баланс прооксидантно-антиоксидантної системи мають так звані «ендокринні

дизраптори» (ЕД). Агентство з охорони навколишнього середовища США визначило поняття ендокринні дизраптори як екзо- та ендогенні агенти, які втручаються в продукцію, вивільнення, транспорт, метаболізм, зв'язування, дію або елімінацію гормонів в організмі, що беруть участь у підтримці гомеостазу і регуляції процесів розвитку [5].

Грунтуючись на міжнародній науковій літературі, головними хімічними ендокринними дизрапторами, які спричинюють чоловічу безплідність, є важкі метали - ртуть, свинець, кадмій і мідь, пестициди - ДДТ, лінурон та інші, речовини різного господарського застосування - поліхлоровані біфеніли, етилендіброміди, діоксини, фталати, полівінілхлориди та етанол [6].

У чоловіків, які на робочому місці піддаються впливу свинцю, було описано порушення репродуктивної функції у вигляді олігозооспермії і дозозалежної астенозооспермії [6]. У праці Telisman A. et al. проводиться порівняльний аналіз рівнів свинцю, дегідратази і протопорфірину у крові та показників спермограми. Результати дослідження виявили статистично значущу кореляцію, яка свідчить про зниження густини сперми, рухомості сперматозоїдів і підвищення кількості їх патологічних форм [7]. Інші автори повідомляють про порушення сперматогенезу серед робітників на виробництві акумуляторів, які перебувають в умовах хронічного впливу свинцевого отруєння [8]. Дослідження, яке проведене на лабораторних тваринах, що отримували свинець, показує зниження плазматичних рівнів ЛГ після стимуляції гонадотропним релізінг-гормоном (ГнРГ) в поєднанні зі зниженням співвідношення інгібін/фолікулоостимулювальний гормон (ФСГ) порівняно з контролем [9]. Також на тваринній моделі показано, що вплив свинцю знижує кількість виробленої сперми та зменшує вагу яєчок [10]. В іншій праці доводиться, що свинець та інші двовалентні катіони можуть пригнічувати зв'язування дигідротестостерон (ДГТ) зі специфічними рецепторами у простаті і сім'яних міхурцях [11].

Отруєння сполуками ртуті викликає неврологічні розлади, ушкодження нирок та безплідність, тому що ртуть накопичується у нирках, мозочку та сім'яниках [12]. Ртуть також може порушувати сперматогенез і ушкоджувати над'яєчка. Ртутне отруєння може спричинити синдром Янга, який асоційований з обструкцією верхівки над'яєчка [13].

Сьогодні вважається, що мідь може впливати на рецептори ФСГ, порушуючи сперматогенез [14]. У ряді праць зазначається, що у тварин ушкодження сполуками міді проявляється зниженням рівнів тестостерону, ЛГ та секреції ФСГ [6, 15]. Також вплив міді може знижувати кількість сперматозоїдів і бути причиною терато- та астенозооспермії [15].

У дослідженні Bonde J.P et al. вивчався вміст хрому серед чоловіків-зварників, які зазнають впливу парів деяких металів, високої температури та розчинників. Було встановлено, що підвищений вміст хрому знижує кількість епідидимальних сперматозоїдів та їх активний рух у щурів, а також сприяє, принаймні частково, зниженню якості сперми і підвищує рівень безплідності серед зварників, які специфічно зазнають впливу даного металу [16].

Завдяки даним Boscolo P. et al. було встановлено, що кадмій може прямо ушкоджувати сім'яники, що проявляється в структурних змінах сперматогенного епітелію на тваринних експериментальних моделях. Ефект кадмію, головним чином, проявляється на клітинах Сертолі, про що свідчать дані скануючої електронної мікроскопії [17]. Кадмій також може ушкоджувати нормальну функцію мітохондріальних ферментів. Ушкодження сім'яників кадмієм починається із судинного русла, що обумовлює вторинне ушкодження гамет та клітин Лейдига [18]. Таке

ушкодження може викликати утворення пухлин з клітин Лейдига, дегенерацію та атрофію сім'яних каналців (у разі значних доз токсиканта), некротичні зміни сперматогенного епітелію, дефіцит продукції андрогенів [19]. Ряд авторів вважає, що хронічний вплив низьких доз сполук кадмію підвищує рівень металотіонеїну, який зв'язує кадмій, тому ушкодження тканини сім'яника менш агресивне порівняно з випадками гострої інтоксикації [18, 19]. Дослідження ВООЗ, у якому вивчалася залежність між вмістом свинцю і кадмію в крові дорослих чоловіків та показниками спермограми, показало значуще зниження якості сперми за умов низькодозового впливу свинцю (400 мг/л) та свинцю (10 мг/мг). Проте в цьому дослідженні не було отримано переконливих доказів ушкодження ендокринного апарату сім'яників [7].

Нещодавнє дослідження впливу деяких іонів металів на якість сім'яної рідини виявило кореляцію між рівнем молібдену у крові і зниженням концентрації сперми та зростанням патологічних форм сперматозоїдів [20]. Також у цій праці було доведено, що надлишковий молібден спричинює зниження рівнів міді та цинку у сім'яній рідині.

Вплив арсену на чоловічу репродуктивну систему ще повністю не з'ясований, проте існує деяка кількість досліджень *in vivo*, які повідомляють про спермотоксичність, пригнічення стероїдогенезу в сім'яниках, зменшення розмірів і ваги статевих і придаткових залоз [21]. В іншій праці миші отримували впродовж 365 днів карбонат арсену дозою 4 мг/кг разом з питною водою. Це призвело до статистично значущого зниження ваги сім'яників, кількості і рухомості сперматозоїдів, активності ферментів статевих залоз [21]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні на щурах-самцях, які отримували 5 мг/кг карбонатарсену з питною водою впродовж 6 днів на тиждень 4 тижні поспіль. Результати показали зміни в репродуктивній функції у піддослідних тварин зі зменшенням маси яєчка та зниженням у плазмі концентрації тестостерону та гонадотропінів [23]. Подібні дегенеративні зміни виникають у сім'яниках при лікуванні естрадіолом, тому було припущено, що репродуктивна токсичність арсену може обумовлюватися за естрогеноподібним механізмом [23].

Епідеміологічні дослідження, які вивчали кореляцію між якістю сперми (об'ємом, густиною, прогресивною рухомістю і патологічними формами сперматозоїдів) і плазматичною та спермальною концентрацією цинку, свідчать про позитивний вплив цинку на сперматогенез та чоловічу фертильність. У наукових працях зазначається, що рівень цинку в сім'яній рідині у чоловіків з оліго- та астенозооспермією нижче, ніж у здорових чоловіків [24]. Отримані дані свідчать, що ризик астенозооспермії значуще підвищується при зниженні рівня цинку в плазмі до 870 мг/л [24]. Захисна роль та позитивний вплив цинку на сперматогенез пояснюються мембраностабілізуювальною та антиоксидантною дією цього мікроелемента, а також можливістю пригнічувати активність ДНК-ази у сім'яній рідині [25]. Доведено, що цинк є потенційним скавенджером активних форм кисню (супероксиданіона), які продукуються сперматозоїдами та/або лейкоцитами після еякуляції [26].

Сьогодні неорганічні та органічні сполуки марганцю все більше поширюються у навколишньому середовищі [27]. Дослідження на тваринах показують вплив марганцю на ендокринну систему – порушення продукції і секреції статевих гормонів шляхом ушкодження гіпоталамуса [28]. У праці Лі та співавт. щурі отримували 25 мг/кг хлориду марганцю (II) впродовж 40 днів, що призводило до підвищення у сироватці крові рівнів ЛГ, ФСГ і тестостерону, продукції сперми та ефективності сперматогенезу [29]. Механізм такої активності полягає у марганецьзалежній секреції ГнРГ у медіобазальних ядрах гіпоталамуса

через активацію системи синтази оксиду азоту, яка запускає ГМФ залежну протеїнкіназу [29]. Проте результати, які були отримані від аналогічних досліджень *in vitro* не підтвердили прямої активації системи синтази оксиду азоту (П) марганцем. Пропонується, що цей метал прямо активує розчинну гуанілциклазу, яка обумовлює роботу цГМФ-протеїнкіназої системи. На думку Chuang Y.L. та співавт., марганець не викликає ПОЛ у чоловічій спермі [30]. Дослідження впливу двоокису марганцю на сім'яники статевозрілих щурів дозою 40 мг/кг при надходженні його в організм разом з їжею впродовж тривалого часу (1, 3, 6, 9 міс.) показало дистрофічні та дегенеративні зміни сперматогенного епітелію, редукцію сперматогенезу, порушення мікроциркуляції та ураження стінок дрібних судин, відкладення фібрину в інтерстиції, склеротичні зміни в органі [31].

При інкубації сперми людини впродовж 8 годин з іонами  $Mn^{2+}$  і  $Pb^{2+}$  у концентрації 500 ррм та іона  $Fe^{2+}$  у концентрації 5 ррм рухомість сперматозоїдів знижувалася, причому в останньому випадку зростала кількість малонового діальдегіду (МДА). Порівняно з нормою концентрація міді та заліза зростає при астеноспермії, а кількість цинку знижується при оліго- та астеноспермії [32].

Пестициди відіграють вагомую роль у порушенні репродуктивної системи чоловіків, які складають основну масу робітників, що працюють з отрутохімікатами. У праці з вивчення впливу ДДТ (дихлородифенілтрихлороетан) на робітників було встановлено зниження фертильності, порушення показників сперми та стійку сексуальну дисфункцію в 10-20% пацієнтів [33]. Метаболіти ДДТ мають антиандрогенну активність і також можуть порушувати метаболізм естрогенів – їх синтез або розпад і фізіологічну елімінацію [34].

Вплив пестициду ДБХП (дибром-3-хлоропропан) на гризунів спричиняє глибоке ушкодження гамет і андрогензалежної статевої диференціації (зменшення маси яєчок, рівня андрогенів і розмірів гіпоталамуса) [35]. ДБХП може знижувати продукцію і концентрацію сперми у робітників, які підлягали його впливу, порівняно з контрольною групою чоловіків [36]. Тестикулярна біопсія показує, що мішенню для ДБХП є сперматогонії [37]. Усунення впливу даного екзотоксиканта дозволяє повернути нормальні показники сперми, проте деякий час іноді зберігається азооспермія, яка є причиною безплідності [37].

Пестицид лінурон має антиандрогенну активність, підвищує ризик виникнення пухлин сім'яників у гризунів. Він може стимулювати гіпофіз з підвищенням лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [38].

Діоксини утворюються у різноманітних індустріальних процесах і є одними з найтоксичніших антропогенних агентів. Дослідження впливу відносно високих доз діоксинів на зрілих лабораторних тваринах показало редукцію сперматогенезу, зменшення ваги сім'яників, фертильності, ушкодження ридаткових статевих залоз [39]. Діоксини порушують лібідо і здатність до запліднення у самців риб, птахів, рептилій та ссавців [6, 39]. ТХДД (тетрахлородибензо-р-діоксин) може порушувати лібідо, проявляє антиандрогенний та антиестрогенний ефекти, знижує відповідь сім'яників на ЛГ. Ефект високих концентрацій ТХДД та інших подібних сполук на ключові моменти розвитку організму і репродукцію ще може бути виявлений через багато років [39].

Етилендибромід (ЕДБ) утворюється з газоліну, має тестикулярні та посттестикулярні ефекти. При обстеженні робітників, які мають контакт з ЕДБ, виявлено підвищення кількості патологічних форм сперматозоїдів і зниження концентрації сперми [40].

Фталати – клас ендокринних дизрапторів, які зустрічаються в автомобільній промисловості, виробництві пластмас, контейнерів.

Фталати можуть порушувати розвиток репродуктивної системи, зв'язуючи андрогенні та естрогенні рецептори. Ефіри фталатів можуть пригнічувати стероїдогенез у клітинах Лейдига, реалізуючи антиандрогенний ефект [41]. Якщо фталати потрапляють в організм з їжею, то це може спричинити атрофію сім'яників і зниження фертильності [41].

Забруднення навколишнього середовища органічними розчинниками набуває значного поширення. Вплив таких розчинників, як п-гексан, метоксіетанол та етоксіетанол, стирен, гідрокарбонати, може порушувати сперматогенез та репродуктивну функцію [42]. Експерименти на тваринах показують можливість специфічного ураження сім'яників – наприклад п-гексан ушкоджує клітини Сертолі, знижує масу органа, що є доказом порушеного сперматогенезу [42].

При дослідженні впливу метоксіетанолу та етоксіетанолу на лабораторних тварин було встановлено зниження здатності самців до запліднення, наявність фізичних дефектів у нащадків [43]. Дослідження з виявлення зв'язку між впливом розчинника стирена і чоловічою фертильністю виявило статистично не значуще зниження здатності чоловіків до запліднення, що спостерігалось у чоловіків, які працювали на виробництві названого розчинника [44].

Епідеміологічні дослідження показали, що гідрокарбонати здійснюють несприятливий вплив на якість сім'яної рідини. Порушення сперматогенезу маніфестує у вигляді збільшення кількості патологічних форм гамет у робітників, які зазнавали токсичного впливу, порівняно з контрольною вибіркою чоловіків [45]. Таким чином, спостерігається чіткий зв'язок між впливом органічних розчинників і змінами параметрів спермограми.

Ряд праць показує можливість ушкодження естрогенами та їх похідними (діетилстильбестрол, хлордекон, фітоестрогени) клітин Сертолі під час розвитку сім'яника, що призводить до порушення опущення сім'яників у калитку та розвитку уретри [46]. Вплив естрогенів на дорослих чоловіків поки що не зовсім зрозумілий, але є повідомлення про порушення балансу гормонів у чоловіків, які працюють на виробництві оральних контрацептивів, та зниження кількості сперматозоїдів у чоловіків, які зазнавали хлордеконного отруєння [47].

Моделювання хронічної гіпертермії у статевозрілих щурів впродовж 60 днів (по 5 годин щодня) у термічній камері з температурою 42-43,1°C супроводжувалося розвитком патологічних змін у яечках, які проявлялися набряком міжканальцевої сполучної тканини з подальшим відшаруванням і некрозом пластів клітин сперматогенного епітелію [48].

Експериментальне дослідження з вивчення механізмів вібрації на сперматогенез показало ушкодження гематотестикулярного бар'єра, порушення геному на різних стадіях диференціювання гамет, що призводило до загибелі ембріонів, утворення аномальних сперматозоїдів, а також виражені відхилення на ультраструктурному рівні будови сперматогенного епітелію [49].

Дослідження впливу етанолу дозою 4г/кг маси тіла (у вигляді 40% розчину) на сім'яники щурів впродовж 7-30 днів показало порушення мікроциркуляції крові, що призводило до дистрофічних змін. Найбільш ушкоджувався сперматогенний епітелій, особливо клітини, які пройшли триваліший шлях розвитку, особливо після 30 днів інтоксикації. Було встановлено, що сперматогонії типу А більш стійкі до дії етанолу, а відновлення структури сім'яників відбувалося через 4 тижні, якщо інтоксикація тривала 7 днів, більш тривалий вплив токсиканта знижує можливість репарації [50].

У ході кріоконсервування було виявлено негативний вплив на сперматозоїди кальцію та холодового шоку. Високі концентрації кальцію

у середовищі зменшують рухомість і рівень метаболізму сперміїв [51]. Вважається, що висока сприйнятливість сперматозоїдів до холодого шоку пов'язана з високим вмістом поліненасичених жирних кислот і низьким вмістом холестерину [51].

Окрім праць з вивчення впливу окремих токсикантів на сім'яники, наявні дослідження про поєднаний вплив різних хімічних елементів та іонізуючого випромінювання. Так, наприклад, при поєднаному надходженні свинцю та кадмію (0,4-1,8 мкг/г маси) в організм мишей-полівок, вилонених у зоні хімічного забруднення (викиди мідеплавильного комбінату), у сім'яниках виявлялися атрофія звивистих каналців, дезорганізація клітин епітеліосперматогенного шару, гігантоклітинна реакція, дисциркуляторні зміни у вигляді набряків, крововиливів [52].

Поєднаний вплив іонізуючого -опромінювання (0,25 Гр, 1 раз) та солей  $Cd^{2+}$  (0,015 мг/кг і 0,03 мг/кг) і  $Pb^{2+}$  (1,25 мг/кг і 2,5 мг/кг), введених внутрішньоочеревинно, спричинює зменшення маси сім'яників, оліго-, астеноспермію, збільшення кількості патологічних форм сперматозоїдів, порушення енергетичного та електролітного обмінів у гаметах [53].

Моделювання впливу довготермінового аліментарного надходження радіонуклідів на сім'яники щурів і створення таким чином внутрішнього опромінювання (від 2 до 508 мГр) показало, що після 1,5 місяця експерименту спостерігаються посилення ПОЛ, напруження і розбалансованість функціонування АОС у тканинах, після 4 місяців відбувалося пригнічення ліпопероксидації, а після 12 міс виявлено біохімічну адаптацію клітин органа. Гістоморфологічне дослідження виявляло поступове посилення ушкодження тканини гонад у вигляді порушень сперматогенезу, дистрофічних та дисциркуляторних змін епітеліосперматогенного шару каналців та інтерстицію [54].

## ВИСНОВКИ

1. Порушення морфофункціонального гомеостазу тестикулярної тканини може спричинятися різноманітними несприятливими екзогенними факторами.

2. Екологічна патологія статевої системи чоловіків важко діагностується і тому завдає значної шкоди репродуктивному потенціалу нації.

Перспективою наших подальших досліджень є вивчення впливу мікроелементозу на структуру сім'яників щурів і можливості його корекції.

## SUMMARY

### EFFECT OF ADVERSE FACTORS ON MORPHOFUNCTIONAL TESTICULAR HOMEOSTASIS

*A.M. Romanyuk, S.V. Saulyak, Yu.V. Moskalenko\*,  
Sumy State University, Sumy;  
\*Buryn regional hospital, Buryn*

*The object of the article is to study literary resources touching a influence on the impact of unfavourable factors on the morphofunctional state testes to determine the patterns of structural transformation testicular tissue, ways of correction.*

**Key words:** tests, reproductive function, influence, endocrine disruptors.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайдаєв Ю.О. Дослідження демографічних процесів та проблем системи охорони здоров'я // Укр. мед. часопис. – 2007. - № 5. – С. 3-9.

2. Цебржинский О.И. Прооксидантно-антиоксидантная система семенников и спермы / О.И. Цебржинский, В.Ф.Почерняева, Н.А.Дмитренко. – Полтава, 2008. – 101 с.
3. Артюхин А.А. Андрологические аспекты в охране репродуктивного здоровья / А.А. Артюхин // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. - № 3. – С.16-19.
4. Гончарук Є.Г. Вільнорадикальні окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля/ Є.Г. Гончарук, М.М. Коршун// Журнал АМН України. – 2004. – Т.10, №1. – С. 131-150.
5. World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors eds.: T.Damstra, S.Barlow, A.Bergman, R.Karwlock and V. Der Kraak. - Geneva: WHO, 2002.
6. Kaltenecker E. Occupational exposure and effects on the male reproductive system / E. Kaltenecker, W. Waissmann // *Cad. Saude publica.* – 2006. - Vol. 23 (3). – P.485-493.
7. Semen quality and reproductive and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men / S.Telisman, P.Cvitkovic, J.Jurasovich, A.Pizent [et al.] // *Environ health perspect.* – 2000. –N.108. – P.45-53.
8. Bonde J.P. Fertility of danish battery workers exposed to lead / J.P. Bonde, H.Kolstad // *International journal of epidemiology.* – 1997. – Vol.26, No.6. – P.1281-1288.
9. Foster W.G. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey / W.G. Foster // *Reprod. Toxicol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 203-9.
10. Saxena D.K. Lead induced testicular changes in protein malnourished rats / D.K. Saxena // *Folia Histochem Cytobiol.* – 1989. – Vol.1. – P. 57-62.
11. Donovan M.P. Inhibition of androgen – receptor interaction in mouse prostate gland cytosol by divalent metal ions / M.P.Donovan, L.G.Schein, J.A.Thomas // *Mol. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 17. – P. 156-62.
12. Chronic effects of methylmercury in rats: pathological aspects / K.Eto, A.Yasutake, K. Miyamoto, H. Tokunaga [et al.] // *Tohoku J. Exp.Med.* – 1997. – Vol. 182. – P.197-205.
13. Hendry W.F. Was young's syndrome caused by exposure to mercury in childhood? / W.F.Hendry, R.P.A'Hern, P.J.Cole // *BMJ.* – 1993. – Vol. 307 – P. 1579-82.
14. Weibe J.P. On the mechanism of action of lead in the testis: in vitro suppression of FSH receptors, cyclic AMP and steroidogenesis / J.P.Weibe, A.J.Salhanic, K.I.Myers // *Life Sci.* – 1983. – Vol. 32. – P. 1997-2005.
15. Impairment of testicular endocrine function after lead intoxication in the adult rats / A.Thoreux-Manly, J.F.Velez de la Calle, M.F.Olivier, J.C.Soufir [et al.] // *Toxicology.* – 1995. – Vol. 100. – P.101-9.
16. Bonde J.P. Chromium in biological samples from low-level exposed stainless steel and mild steel welders / J.P. Bonde, J.M.Christensen // *Arch. Environ. Health.* – 1991. – Vol. 46. – P.225-229.
17. Effects of long – term cadmium exposure on the testis of rabbits: ultrastructural study / P.Boscolo, G.Sacchetoni-Logroscino, F.O.Ranelletti, A.Gloria [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 1985. – Vol. 24. – P. 145-9.
18. Jequier A.M. Male infertility – a guide for the clinician. - Oxford: Blackwell Science, 2002.
19. Waalkes M.P. Carcinogenic effects of cadmium in the noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate / M.P.Waalkes, M.Anver, B.A.Diwan // *Toxicol. Sci.* – 1999. – Vol. 52. – P. 154-61.
20. Cadmium, lead and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant / J.D. Meeker, M.G. Rossano, B. Protas, M.P. Diamond [et al.] // *Environmental health perspectives.* – 2008. –Vol. 116, N.11. – P. 1473-1479.
21. Sarkar M. Effect of sodium arsenite on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in rats / M.Sarkar, R.Chaudhuri, A.Chattopadhyay // *Asian J. Andrology.* – 2003. – Vol.1. – P.27-31.
22. Pant N. Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice / N. Pant, R.C. Murty, S.P. Srivastava // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 399-403.
23. Jana K. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary – testicular activities in adult rats: possible an estrogenic mode of action / K. Jana, S. Jana, P.K. Samanta // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 4-9.
24. Relationships between zinc concentration in seminal plasma and various sperm parameters / H.Fuse, T.Kazama, S.Ohta, Y.Fujiuchi // *Int. Urol. Nephrol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 401-408.
25. Aitken R.J. Cellular basis of defective sperm function and its association with genesis reactive oxygen species by human spermatozoa / R.J.Aitken, J.S. Clarkson // *J. Reprod. Fertil.* – 1987. – Vol. 81. – P. 459-469.
26. Gavella M. In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen / M. Gavella, V.Lipovac // *Andrologia.* – 1998. – Vol. 30. – P. 317-323.
27. Santamaria A.B. Manganese exposure, essentially and toxicity / A.B.Santamaria // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 128. – P.484-500.
28. Pine M. Manganese acts centrally to stimulate luteinizing hormone secretion: a potential influence on female pubertal development / M.Pine, B.Lee, R. Dearth // *Toxicol. Sci.* – 2005. - Vol. 85. – P. 880-885.

29. Manganese acts to centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats / B. Lee, M. Pine, L. Johnson, L. Rettory // *Reprod. Toxicol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 580-585.
30. Huang Y.L. In vitro effects of metal ions ( $Fe^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ) on sperm mobility and lipid peroxidation in human semen / Y.L. Huang, W.C. Tseng, T.H. Lin // *J. Toxicol.* – 2001. – Т.62, №4. – P.259-267.
31. Стусь В.П. Вплив двоокису марганцю на сім'яники / В.П. Стусь // *Урологія.* – 1998. – №2. – С.68-71.
32. Huang Y.L. Trace elements and lipid peroxidation in human seminal plasma / Y.L. Huang, S.Y. Cheng, T.H. Lin // *Biol. Trace elem. Res.* – 2000. – Т.76, №3. – P.207-215.
33. Exploration of different methods for measuring DDT exposure among malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa / M.A. Dalvie, J.E. Myers, M.I. Thompson, T.G. Robins // *Environ. Res.* – 2004. – Vol. 96. – P. 20-7.
34. Toppari J. Male reproductive health and environmental xenoestrogens / J. Toppari // *Environ. Health Perspect.* – 1996. – Vol. 104. – P. 741-803.
35. Moreira J.C. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant woman in Rio de Janeiro / J.C. Moreira, M. Wolff // *Environ. Res.* – 2003. – Vol. 91. – P. 143-50.
36. Whorton D.R.M. Infertility in male pesticide workers / D.R.M. Whorton, S.M. Krauss, T.H. Milby // *Lancet.* – 1977. – N. 2. – P. 1259-60.
37. Potashnik G. Chromosomal analysis and health status of children conceived to men during or following dibromochloropropane-induced spermatogenic suppression / G. Potashnik, D. Abelovich // *Andrologia.* – 1985. – Vol. 17. – P. 291-6.
38. Gray J.R. Prostate cancer risk groups and comparisons: fruitless or fruitful? / J.R.Gray // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 4129-30.
39. Eskenazi B. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. Reproductive effects / B.Eskenazi, G.Kimmel // *Environ. Health Perspect.* – 1995. – Vol. 103. – P. 143-5.
40. Alexeeff G.V. Ethylene dibromide: toxicology and risk assessment / G.V. Alexeeff, W.W. Kilgore, M.Y.Li // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* – 1990. – Vol. 112. – P. 49-122.
41. Mantovani A. Hazard identification and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental effects / A. Mantovani // *Toxicology.* – 2002. – Vol. 181. – P. 367-370.
42. Yamada K. Influence of lacquer thinner and some organic solvents on reproductive and accessory reproductive organs in the male rat / K.Yamada // *Biol. Pharm. Bull.* – 1993. – Vol. 16. – P. 425-7.
43. Occupational exposure to solvents and male infertility / N. Cherry, F. Labreche, J. Collins, T. Tullandi // *Occup Environ Med.* – 2001. – N.58. – P.635-640.
44. Kolstad H.A. Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure / H.A. Kolstad, J.P. Bonde, M. Spano // *Int. arch. Occup. Environ. Health.* – 1999. – Vol.82. – P.135-141.
45. Tielemans E. Occupational related exposures and reduced semen quality: a case-control study / E. Tielemans, A. Burdorf, E.R. te Welde // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 71. – P.690-6.
46. Bhatt R.V. Environmental influence on reproductive health / R.V.Bhatt // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2000. – Vol.70. – P.69-75.
47. Stone R. Environmental estrogens stir debate / R. Stone // *Science.* – 1994. – Vol. 265. – P. 308-310.
48. Пастухова В.А. Пошкодження сперматогенного епітелію яєчка, зумовлені дією хронічної гіпертермії / В.А. Пастухова // *Морфологія.* – 2009. – Т.3, №4. – С.51-54.
49. Баличиева Д.В. К механизму действия вибрации на сперматогенез / Д.В.Баличиева // *Ученые записки ТНУ им. В.И.Вернадского.* – 2007. – Т. 20, №4. – С.10-14.
50. Пастух М.Б. Морфологічні зміни в сім'яниках білих щурів при інтоксикації етанолом та відновні процеси в них при корекції кровопостачання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01. «Нормальна анатомія» / Київ. – 1996. – 22 с.
51. White I.G. Lipid and calcium uptake of sperm in relation to cold shock and prevention: a review // *Fertil Dev.* – 1993. – Т.5, №6. – P.639-658.
52. Мухачева С.В. Состояние семенников рыжей полевки в условиях химического загрязнения среды обитания / С.В. Мухачева, Ю.А. Давыдова // *Бюллетень СО РАМН.* – 2007. – №4 (119). – С.30-32.
53. Андрусишина И.Н. Морфофункциональные изменения сперматогенеза при воздействии свинца и кадмия на самцов белых крыс / И.Н. Андрусишина // *Современные проблемы токсикологии.* – 1999. – №2. – С.22-26.
54. Ліпопероксидація, антиоксидантний захист та сперматогенез у щурів за довготермінового аліментарного надходження радіонуклідів у малих дозах / Н.О. Карпенко, Л.М. Овсяннікова, С.М. Альохіна, Ю.Б. Лар'яновська [та ін.] // *Довкілля та здоров'я.* – 2009. – №2. – С.13-18.

*Надійшла до редакції 2 грудня 2010 р.*