

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

**ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ВИДІЛЕНЬ З ЖІНОЧИХ ТА  
ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРАНІВ  
НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

**для самостійної підготовки до практичних занять  
студентів-бакалаврів, магістрів та лікарів-інтернів  
спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування»**

Запоріжжя  
2021

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від 2020 р.)*

**Колектив авторів:**

*С. В. Павлов – д-р біол. наук, доцент;  
С. В. Горбачова – д-р біол. наук, доцент;  
С. А. Біленький – канд. мед. наук, доцент;  
Н. В. Бухтіярова – канд. мед. наук, доцент;  
Л. В. Баранова – канд. фарм. наук, ст. викл;  
К. В. Левченко – канд. мед. наук, асистент;  
Ю. В. Нікітченко – асистент;  
К. А. Бурлака – асистент;  
Д. В. Робота – асистент;  
О. О. Марічева – асистент;*

**Рецензенти:**

*О. В. Возний – д-р мед. наук, завідувач кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології ЗДМУ;*

*І. С. Качан – канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ЗДМУ.*

*За загальною редакцією д-ра біол. наук, доцента Павлова С. В.*

Л 12

**Лабораторне дослідження виділень з жіночих та чоловічих статевих органів:** навчальний посібник для самостійної підготовки до практичних занять студентів-бакалаврів, магістрів та лікарів-інтернів спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування» / С. В. Павлов, С. В. Горбачова, С. А. Біленький [та ін.] ; за заг. ред. С. В. Павлова. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 82 с.

Запропонований навчальний посібник є необхідним для вивчення лабораторної діагностики студентами-бакалаврами, магістрами та лікарями-інтернами спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування».

Навчальний посібник містить сучасні уявлення про лабораторну діагностику захворювань статевої системи. Крім того, навчальний посібник містить тестовий контроль вихідного рівня знань.

Все вище зазначене допоможе студентам при підготовці до практичних занять, модульного контролю.

## Зміст

	Стор.
<b>Передмова</b>	4
<b>Анатомо-функціональні особливості жіночої статеві системи.</b>	5
Зовнішні статеві органи	5
Внутрішні статеві органи.	6
Структура та функції яєчників .	9
Фізіологічні зміни в жіночих статевих органах в різні вікові періоди.	13
Оваріально-менструальний цикл.	14
<b>Кольпоцитологічне дослідження</b>	16
Морфологічні особливості епітелію піхви	16
Цитологічна оцінка вагінальних мазків	18
Індекси дозрівання	20
Приготування та пофарбування препаратів для дослідження	21
Умови взяття матеріалу вагінальних мазків:	22
Критерії правильного мазка.	22
Методи пофарбування мазків.	23
Оцінка якості забарвленого цитологічного препарату.	25
Цитологічна характеристика вагінальних мазків	26
<b>Дослідження вмісту піхви, шийки матки та уретри.</b>	27
Бактеріоскопічне дослідження	28
Дослідження на трихомонади.	36
Діагностика гонореї у жінок.	38
Функціональні методи дослідження	42
<b>РЕПРОДУКТИВНІ ОРГАНИ ЧОЛОВІКА</b>	47
<b>Внутрішні чоловічі репродуктивні органи</b>	47
Зовнішні чоловічі репродуктивні органи	48
Репродуктивна фізіологія чоловіка	49
Сперматогенез	49
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЯКУЛЯТУ</b>	54
Зберігання та транспортування зразків	56
Визначення фізико-хімічних показників еякуляту.	57
<b>Нормативні показники рухливості сперматозоїдів у еякуляті.</b>	58
Найбільш розповсюджені зміни спермограми	60
Нормативні показники кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту.	60
Морфологічні форми сперматозоїдів у нормі та патології.	62
<b>Мікроскопічне дослідження еякуляту.</b>	64
<b>Тестові завдання для самоконтролю.</b>	73
<b>Рекомендована література</b>	82

## Передмова

Актуальність вивчення хвороб статевої системи полягає в соціально-економічному і в загальномедичному аспектах, оскільки ця патологія призводить до інвалідизації хворих молодого, працездатного віку.

Запальні захворювання жіночих та чоловічих статевих органів – одна з актуальних медичних проблем, що суттєво впливають на здоров'я мільйонів жінок та чоловіків репродуктивного віку. Особи із запальними захворюваннями статевих органів складають 60 – 70 % гінекологічних хворих, які звертаються за допомогою до жіночих консультацій. В усіх країнах світу зростає частота запальних захворювань жіночих статевих органів.

Інфекції репродуктивного тракту через широку розповсюдженість і тяжкість ускладнень розглядаються як серйозна проблема здоров'я жінок та чоловіків. За оцінкою ВООЗ щорічно реєструється більше 333 млн нових випадків вилікованих захворювань репродуктивного тракту.

Що стосується невилікованих інфекцій, до яких відноситься ВІЛ-інфекція, то тільки протягом одного року більше 5 млн людей стали інфікованими цим збудником.

Інфекції репродуктивного тракту є причиною численних серйозних ускладнень у жінок: запальних захворювань органів малого тазу, безплідності, позаматкової вагітності, синдрому хронічного тазового болю. А під час вагітності вони призводять до внутрішньоутробного інфікування та ускладненого перебігу вагітності. В основі розвитку і формування запальних захворювань лежать взаємопов'язані процеси, які починаються з гострого запалення, а закінчуються деструктивними змінами.

На жаль, багато інфекційних хвороб не мають клінічно виражених симптомів, через що вони запізно діагностуються, тобто вже при наявності враження функції репродуктивної системи. Тому своєчасна лабораторна діагностика відіграє важливу роль у діагностуванні та подальшому лікуванні хвороб статевої системи жінок та чоловіків.

## АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

Жіночі статеві органи ділять на зовнішні та внутрішні.

Зовнішні статеві органи.

До них належать лобок, великі та малі статеві губи, клітор, присінок піхви. Лобок – трикутне підвищення з добре розвиненою підшкірною основою. Шкіра його вкрита волоссям. У жінок верхня межа волосяного покриву має вигляд горизонтальної лінії, а в чоловіків вона загострюється у верхньому напрямку. Особливості росту волосся пов'язані з діяльністю яєчників.

Великі статеві губи – мають вигляд повздовжніх складок шкіри. У ній проходять судини, нерви, фіброзні та еластичні волокна. Спереду великі статеві губи переходять у шкіру лобка, утворюючи передню спайку. У напрямку назад вони звужуються, з'єднуються і утворюють задню спайку. Простір між великими статевими губами називають статевою щілиною. В товщі них закладено великі залози присінку (бартолінієві) і цибулини присінку. Тут закінчуються круглі маткові зв'язки.

Малі статеві губи – повздовжні шкірні складки, прикриті великими статевими губами. Спереду роздвоюються і утворюють дві пари ніжок і вуздечку клітора. Ззаду малі статеві губи зливаються з великими. Вкриті багат шаровим пласким епітелієм, мають сальні залози.

Клітор – складається із двох печеристих тіл, виступає у вигляді невеликого горбка у передній частині статевої щілини. Розрізняють головку, тіло, ніжки. Містить велику кількість судин і нервів, в шкірі багато нервових закінчень (тільца Догеля). Сальні залози виділяють смегму.

Присінок піхви – простір, обмежений спереду клітором, ззаду – задньою спайкою, з боків – внутрішньою поверхнею малих статевих губ. З боку піхви межує із дівочою плівкою.

Дівоча пліва – сполучнотканинна перетинка, яка закриває вхід у піхву. В основі її містяться м'язові елементи, еластичні волокна, кровоносні судини і нерви. У ній є отвір.

Може мати форму кільця, півмісяця, зубця, труби тощо, може бути без отвору. Після її розриву залишаються гемін альні сосочки, а після пологів – миртовидні сосочки.

Промежина – простір між задньою спайкою і отвором вихідника. Це м'язовофасціальний утвір, вкритий зовні шкірою. На шкірі помітний шов промежини. Висота промежини 3-4 см. Найчастіше травмується під час

пологів, при недостатній її реконструкції порушується функція м'язів тазового дна, що призводить до опускання та випадіння внутрішніх статевих органів.

Внутрішні статеві органи.

До внутрішніх статевих органів належать піхва, матка, маткові труби і яєчники.

Піхва – еластичний м'язовий орган, що має вигляд трубки, розташований в малому тазі. Починаючись від дівочої пліви, закінчується біля місця прикріплення до шийки матки. Довжина її – до 10 см, ширина – 2-3 см., передня і задня стінки піхви дотикаються.

Вгорі у просвіт піхви виступає піхвова частина шийки матки, навколо неї утворюються склепіння. Розрізняють переднє, заднє, праве та ліве склепіння. Заднє склепіння значно глибше переднього.

Стінка піхви складається з трьох шарів: слизової оболонки, м'язового шару і клітковини. В останній проходять кровеносні, лімфатичні судини та нерви. М'язовий шар складається із зовнішньої повздожньої і внутрішньої циркулярної частин.

Слизова оболонка має блідо-рожевий колір і складається з поперечних та повздожніх складок. Завдяки цим складкам стінки піхви добре розтягуються, що дуже важливо для пологів, після пологів згладжуються. Слизова оболонка вкрита багатошаровим плоским епітелієм. Рідка частина вмісту піхви утворюється внаслідок протікання рідини з кровеносних і лімфатичних судин. Піхва виконує функції: -бере участь у заплідненні (сімена рідини потрапляє в піхву, а звідти сперматозоїди потрапляють в матку і маткові труби);

-бере участь у пологах (разом із шийкою матки утворює родовий канал);

-процес самоочищення піхви перешкоджає проникненню мікрофлори у матку, маткові труби, черевну порожнину;

-через піхву виводяться назовні менструальна кров і секрет залоз шийки та тіла матки.

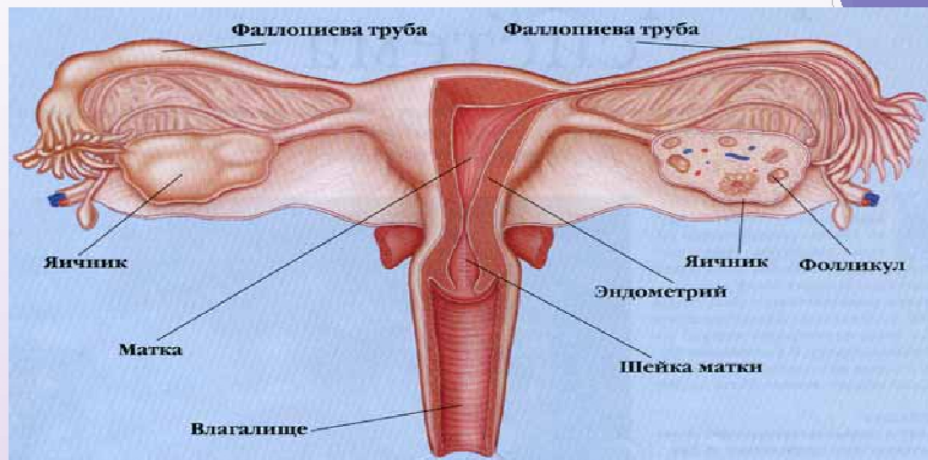
Матка – гладенько-м'язовий порожнистий орган, який має форму груші, дещо сплющеної в переднє-задньому напрямі.

Довжина матки 7-8 см (2/3 – тіло, 1/3 – шийка), ширина в ділянці дна – 4-4,5 см, товщина стінок – 1-2 см, маса матки дорослої жінки – 50-100 гр.

Розрізняють тіло, перешийок і шийку матки.

Тілом матки називають верхню наймасивнішу її частину. Куполоподібна частина тіла, що міститься над лінією прикріплення маткових труб, називають дном матки.

## Внутрішні статеві органи



Перешийок – канал завдовжки 1 см, який вгорі переходить у порожнину матки, а внизу – в канал шийки.

Верхньою межею матки є внутрішній матковий зів, а нижня межа перешийка розташована на 1 см нижче від внутрішнього вічка.

Перешийок разом із частиною нижнього відділу тіла матки під час вагітності і пологів становить нижній сегмент матки. Верхньою межею нижнього сегмента матки є місце прикріплення очеревини до передньої стінки матки, нижня межа – місце переходу перешийка в шийку матки.

Шийка матки частково виступає в просвіт піхви, має циліндричну або циліндрично-конічну форму. У шийці матки розрізняють піхвову частину, що виступає в просвіт піхви, і над піхвову, яка лежить вище від місця прикріплення до шийки стінок піхви. Шийка має вузький веретеноподібний канал, вистелений слизовою оболонкою. Він звужений вгорі і внизу, розширений посередині. Верхній кінець шийкового каналу утворює внутрішній зів, а зовнішній зів відкривається в центрі піхвової частини шийки матки. У жінок, які народжували, зовнішній зів має форму поперечної щілини, у жінок, що не народжували, – крапки. Форма зовнішнього зіву змінюється внаслідок бічних надривів шийки матки під час пологів.

Порожнина матки має форму трикутника, вершина якого обернена до шийки матки, а основа – до її дна.

Стінки матки складаються з трьох шарів: слизової, м'язової оболонок і серозного (очеревинного) покриву.

Слизова оболонка (ендометрій) – вкрито одношаровим циліндричним миготливим епітелієм, під яким лежить строма (сполучнотканинна основа) слизової оболонки, що містить судини, нерви, залози. Залози матки вкриті циліндричним епітелієм, виробляють водянистий секрет, який зволожує поверхню слизової оболонки. Секрет залоз шийки матки має вигляд прозорого слизу, який закриває, як пробка, канал шийки матки.

Слизова оболонка тіла матки складається із двох шарів. Поверхневий шар, обернений у порожнину матки, зазнає змін, пов'язаних з менструальним циклом. Це функціональний шар слизової оболонки. Шар, який прилягає до м'язової оболонки, циклічних змін не зазнає. Це базальний шар.

М'язова оболонка (біометрій) – найтовстіший м'язовий шар. Це густе сплетіння пучків гладенько-м'язових волокон, між якими містяться тканини та еластичні волокна. У м'язовій оболонці є три шари м'язових пластів:

- а) зовнішній – поздовжній;
- б) середній – циркулярний;
- в) внутрішній – поздовжній.

У тілі матки найрозвиненіший циркулярний шар, у шийці та в ділянці перешийку м'язовий шар тонший, а сполучної тканини тут більше, ніж у тілі матки. Матка має серозний покрив (періметрій) – очеревина з внутрішньої поверхні передньої черевної стінки переходить на сечовий міхур, а потім на передню поверхню матки і труби. Між сечовим міхуром і маткою утворюється заглибина. Вкривши дно матки і маткової труби, очеревина спускається по задній поверхні матки, вистилаючи надпихову частину шийки матки і верхній відділ піхви, а потім переходить на передню поверхню прямої кишки. Утворюється прямокишково-матковий простір.

Матка міститься в центрі малого таза. Тіло її розташоване в широкій частині порожнини таза, піхвова частина шийки матки і зовнішній зів – на рівні сідничних остей.

Матка нахилена вперед (*anteversio uteri*), дно її обернене до лобкового симфізу, шийка матки – назад, зовнішній зів каналу шийки матки прилягає до стінки заднього склепіння піхви. Між тілом і шийкою матки утворюється тупий кут (70-80°), відкритий вперед (*anteflexio uteri*).

Матка здатна рухатись. При наповненні сечового міхура вона зміщується назад, при переповненні прямої кишки – вперед. Вагітна матка піднімається догори. Після усунення причини зміщення матка повертається у вихідне положення.



Упродовж всього періоду статевої зрілості в слизовій оболонці матки відбуваються складні циклічні зміни, які забезпечують сприятливі умови для перебігу вагітності.

У період вагітності матка стає плодовмістилищем: у ній прикріплюється запліднена яйцеклітина і розвивається плід. Коли плід дозріває і стає здатним до позаутробного життя, матка зганяє його назовні.

Маткові труби починаються від рогів матки (біля дна), йдуть між листкамишироких зв'язок у бік стінок таза й закінчуються лійкоподібно. Довжина труб – 10-12 см, товщина неоднакова. Вузькі біля рогів матки, вони розширюються в напрямку до вільного кінця. Просвіт труби сполучається з порожниною матки. Діаметр отвору труби в цьому місці становить 0,5-1мм. Лійка труби відкривається в черевну порожнину. Вільний край її має вигляд бахромок (фімбрій). Ці бахромки сприяють просуванню яйцеклітини, що вийшла з яєчника, в порожнину маткової труби.

У матковій трубці розрізняють інтерстиціальну частину, яка проходить в товщі м'язової оболонки, перешийкову, або істмічну, та ампулярну, що закінчується маткою. Стінки маткової труби складаються з трьох шарів: слизової, м'язової оболонки та серозного покриву.

Слизова оболонка маткової труби утворює повздовжні складки, вкрита одношаровим циліндричним миготливим епітелієм, війки якого рухаються у напрямі матки.

М'язовий шар складається з трьох пластів гладеньких м'язів.

Серозний покрив – верхній відділ широкої зв'язки: очеревина вкриває маткову трубу вгорі і з боків.

У ампулярній частині маткової труби відбувається запліднення. По матковій трубці яйцеклітина переміщується в матку. За рахунок послідовного вкорочення повздовжніх і колових м'язів утворюються перистальтичні рухи, яйцеклітина пересувається у бік матки.

Допомагає цьому миготливий епітелій.

### **Структура та функції яєчників.**

Яєчник - жіноча статеві залоза, яка продукує жіночі статеві клітини (яйцеклітини) та жіночі статеві гормони (естрогени та прогестерон). Яєчник - парний орган, розміщений біля бічної поверхні малого таза. Має овальну форму, розміри 4x2x1,5 см, правий яєчник дещо більший, ніж лівий. Маса яєчника дорослої жінки становить 5-7 г, у новонародженої дівчинки - до 0,5 г, у старої жінки 2-3 г. Форма яєчника у новонародженої веретеноподібна, поверхня гладка; у дорослої жінки форма округла, а поверхня нерівна, горбкувата. Яєчник за допомогою дуплікатури очеревини прикріплений до

широкої зв'язки матки. Зовні яєчник укритий поверхневим епітелієм, що є похідним ціломічного епітелію. Він є одношаровим кубічним з висотою клітин близько 18 мкм. Під епітелієм міститься білкова оболонка товщиною 100 мкм, яка складається з колагенових та еластичних волокон і невеликої кількості гладких міоцитів. У яєчнику розрізняють кіркову та мозкову речовину. Мозкова речовина утворена сполучнотканинною строю, що містить велику кількість еластичних волокон, багато великих судин, нервові волокна, нервові закінчення і у 93% жінок - так звану сітку яєчника. Кіркова речовина оточує мозкову в вигляді підкови, її немає у ділянці воріт яєчника. Кіркова речовина складається зі строми та паренхіми. Строма утворена сполучною тканиною, що містить колагенові та незначну кількість еластичних волокон. Паренхіма складається з примордіальних, первинних, вторинних (пухирчастих), а також зрілих фолікулів (третинних фолікулів, або Граафових пухирців), жовтих і білуватих тіл, атретичних фолікулів, атретичних тіл.

Примордіальний фолікул складається з первинного овоцита (овоцита першого (I) порядку) (діаметр 15-25 мкм), який знаходиться у стадії диплотени профазі мейозу, оточеного одним шаром плоских фолікулярних клітин діаметром до 9 мкм. Примордіальні фолікули мають діаметр близько 50 мкм, кулясту форму; розташовані на периферії кіркової речовини. Утворення їх починається із третього місяця ембріогенезу людини. Первинні фолікули мають більші розміри, ніж примордіальні, фолікулярний епітелій стає кубічним, розташовується одним або кількома шарами. Об'єм овоцита також збільшується. Вторинні фолікули оточені багат шаровим фолікулярним епітелієм, в них починає утворюватися порожнина антрум, заповнена рідиною, яку продукують фолікулярні клітини. Фолікулярна рідина містить жіночі статеві гормони - естроген й. Такі фолікул й починають утворюватися під час статевого дозрівання.

Третинний, антральний, або зрілий (Граафів), фолікул - це фолікул із повністю сформованою великою порожниною, яка займає більшу частину його об'єму. Процес перетворення примордіальних фолікулів у первинні, вторинні й зрілі називають процесом росту фолікулів. Ріст відбувається під дією гонадотропних гормонів гіпофіза — фолітропіну та невеликої кількості лютропі-ну, але початкові стадії росту фолікулів не залежать від гонадотропінів. Ростуть одночасно кілька фолікулів, але в нормі у яєчнику приматів та людини багато великих фолікулів із порожниною гинуть ще до овуляції. З двадцяти великих фолікулів з порожниною лише два розвиваються у зрілі фолікули (Граафові пухирці) і один з них, досягнувши

діаметра 1 см, звичайно дегенерує, а один здійснює овуляцію. Ріст фолікула супроводжується ростом овоцита. У процесі росту овоцит поступово вкривається захисними оболонками — прозорою зоною та променистою короною. Фолікулярний епітелій формує зернистий шар (гранульозу) фолікула, всередині утворюється порожнина - антрум (фолікулярна печера). На внутрішній стінці фолікула зернистий шар утворює виступ - яйценосний горбок (кумулюс), у якому міститься овоцит, оточений багатьма шарами фолікулярних клітин. Зі сполучної тканини навколо формується тека фолікула, яка складається з базальної мембрани, внутрішнього та зовнішнього шарів. Внутрішня тека містить судини, колагенові волокна, велику кількість нервових волокон і клітини текоцити. Зовнішня тека побудована із щільної сполучної тканини. Період росту завершується утворенням зрілого фолікула яєчника, який має вищеописану будову. Він пересувається до поверхні яєчника, стінка його стоншується і внаслідок підвищення тиску фолікулярної рідини лопається - відбувається овуляція.

Овуляція - це процес розриву стінки зрілого фолікула та поверхні яєчника з виходом овоцита. Перед овуляцією овоцит разом з клітинами променистого вінця відокремлюється від кумулюса і вільно плаває у порожнині фолікула. У ділянці яєчника, де фолікул випинає його поверхню, тека, білкова оболонка і покривний епітелій різко витоншуються і розпушуються під дією ферментів, продукованих клітинами фолікула і лейкоцитами, що сюди мігрують. Ця обмежена ділянка має назву стигма. За 30 хвилин до овуляції кровообіг в ділянці стигми припиняється, що призводить до місцевого некрозу тканин. Стигма виступає над поверхнею яєчника у вигляді світлого випинання. Після її розриву овоцит, оточений клітинами кумулюса і хмаркою в'язкої фолікулярної рідини, потрапляє у просвіт яйцевода. Звичайно овоцит одразу ж потрапляє у маткову трубу, тому що торочки (фімбрії) її ампулярної частини охоплюють яєчник під час овуляції. Овоцит у цей час перебуває у метафазі другого поділу дозрівання. Овуляція відбувається під дією лютропіну гіпофіза. Зернистий шар ростучих фолікулів продукує гормони естрогени (естрадіол, естрон і естріол). Текоцити продукують невелику кількість естрогенів і тестостерон (андроген). У фолікулярних клітинах тестостерон за допомогою ферменту ароматази (естрогенсинтетази) перетворюється в естрадіол (естроген). Синтез ароматази в яєчнику індукується фолітропіном. Естрогени зумовлюють прояви жіночих статевих ознак (розширення тазу, ріст молочних залоз, матки і маткових труб, оволосіння за жіночим типом, початок менструацій), а також зміни у

статевих шляхах першої половини менструального циклу (фази регенерації та проліферації).

Після овуляції із залишків зрілого фолікула (гранульози і теки) утворюється тимчасова додаткова ендокринна залоза - жовте тіло. У своєму розвитку жовте тіло проходить кілька стадій. Спочатку, під час розриву зрілого фолікула, відбувається крововилив з ушкоджених судин теки і кров нагромаджується у центрі майбутнього жовтого тіла. Кров'яний згусток швидко організується, і на його місці виникає сполучнотканинний рубець. Клітини зернистого шару фолікула починають розмножуватися і проростають густою сіткою кровоносних капілярів. Ця стадія розвитку жовтого тіла має назву проліферації та васкуляризації. Далі клітини зернистого шару накопичують жовтий пігмент лютеїн і перетворюються у залозисті клітини жовтого тіла — зернисті лютеоцити. Іншим джерелом виникнення лютеоцитів є клітини внутрішньої теки - з них утворюються текалютеоцити. Ця друга стадія розвитку жовтого тіла називається стадією залозистого метаморфозу. Під час третьої стадії - розквіту - клітини жовтого тіла починають продукувати гормон прогестерон. Під впливом прогестерону відбувається фаза секреції менструального циклу, цей гормон готує матку до імплантації і є необхідним для нормального перебігу перших трьох-чотирьох місяців вагітності. Стадія розквіту жовтого тіла, якщо не настає вагітність, продовжується 12-14 діб; таке жовте тіло досягає розмірів 1,5-2 см і називається циклічним, або менструальним, жовтим тілом. У тому випадку, коли жінка вагітніє, стадія розквіту жовтого тіла продовжується 11-12 тижнів, жовте тіло досягає 5 см у діаметрі й має назву жовтого тіла вагітності. Остання стадія під час утворення жовтого тіла має назву стадії зворотного розвитку. У цій стадії клітини жовтого тіла гинуть, а сполучна тканина центрального рубця розростається. Так виникає білувате тіло, яке зберігається в яєчнику протягом п'яти років, а потім розсмоктується, перетворюючись на сполучнотканинний рубець.

Атретичні фолікули й атретичні тіла виникають унаслідок того, що не всі фолікули, які почали ріст, досягають стадії зрілого фолікула. Частина з них редукується, проходить зворотний розвиток - атрезію. Під час атрезії спочатку гине овоцит, а його прозора зона - зморщена, потовщена, гіалінізована -довший час лишається у центрі атретичного тіла. Цим останнє відрізняється від жовтого тіла, в центрі якого міститься сполучнотканинний рубець. У разі утворення атретичного тіла після загибелі овоцита починають розростатися клітини внутрішньої теки, які продукують естрогени. Хілусні клітини, які локалізовані в ділянці воріт яєчника в мозковій речовині і

подібні до клітин Лейдіга в яєчку, продукують андрогени. Їхня гіперплазія може зумовити маскулінізацію.

**Фізіологічні зміни в жіночих статевих органах в різні вікові періоди** Протягом життя жінки розрізняють кілька періодів. Вони характеризуються певними віковими анатомо-фізіологічними особливостями.

Це такі періоди: Період дитинства триває з моменту народження до 7-8 років. Його називають "нейтральним", або "періодом спокою". Проте і в цей період у репродуктивній системі відбуваються певні зміни, які свідчать про її хоча й низьку, але певну функціональну активність. У період дитинства відзначається низький вміст статевих гормонів, вторинні статеві ознаки відсутні. Період статевого дозрівання. За часом він займає близько 10 років, віковими межами його вважають 7 (8)-16 (17) років. Час статевого дозрівання зазнає індивідуальних коливань, він також залежить від соціально-побутових, кліматичних та інших умов. У цей період не тільки дозріває репродуктивна система, а й закінчується фізичний розвиток жіночого організму (ріст тіла в довжину, скостеніння зон росту трубчастих кісток), формується будова тіла і відбувається розподіл жирової і м'язової тканини за жіночим типом.

Період статевого дозрівання характеризується активацією статевих залоз, подальшим розвитком статевих органів, формуванням вторинних статевих ознак (збільшення молочних залоз, поява волосся на лобку й у пахвових ямках), початком менструацій (менархе) і становленням менструальної функції. Протягом статевого дозрівання умовно визначають два періоди: препубертатний (7-9 років) і пубертатний, в якому теж є дві фази - перша в 10-13 років (її завершує перша менструація) і друга - в 14-17 років, під час якої менструальний цикл набуває овуляторного характеру, зупиняється ріст тіла в довжину і остаточно формується жіночий таз. Перша овуляція є кульмінаційним періодом статевого дозрівання, проте ще не свідчить про статево зрілість. Зрілість настає десь у 16-17 років, коли не лише репродуктивна система, а й увесь організм остаточно сформувався і став здатним до зачаття, виношування вагітності, пологів і вигодовування новонародженого. Період статевої зрілості (дітородний, або репродуктивний) триває близько 30 років - з 16-17 до 45 років. Він характеризується найвищою активністю специфічних функцій статевої системи, спрямованих на дітородження. Статеві органи, насамперед піхва і матка, яєчники,

гіпофіз, гіпоталамус та інші структури зазнають циклічних змін відповідно до фаз менструального циклу. Клімактеричний період. Останнім часом замість термінів "клімакс" і "менопауза" більш прийнятними є такі:

- 1) період пременопаузи - від 45 років до настання менопаузи;
- 2) менопауза - припинення менструації (здебільшого настає у 50 років);
- 3) період постменопаузи - починається після менопаузи і триває до кінця життя.

У період пременопаузи спостерігається постійне зменшення гормональної функції яєчників, яке клінічно характеризується настанням менопаузи. В яєчниках при цьому поступово перестають дозрівати яйцеклітини, припиняється процес розвитку фолікулів та овуляція. У період постменопаузи в репродуктивній системі жінки прогресують інволютивні зміни, які більш виражені, ніж у пременопаузі, оскільки відбуваються на фоні різкого зниження рівня жіночих статевих гормонів - естрогенів. В усіх органах репродуктивної системи відбуваються атрофічні зміни: зменшується маса матки, її м'язові елементи заміщуються сполучнотканинними, стоншуються стінки піхви. Крім того, відбуваються атрофічні зміни в тканинах сечового міхура, сечовипускного каналу, м'язах тазового дна. Ці процеси є причиною порушення функції сечової системи, недержання сечі у разі напруження й опущення стінок піхви. Отже, в період менопаузи відбуваються певні фізіологічні процеси. Вони спричинюють розвиток патологічних станів серцево-судинної, кісткової та інших систем організму. Велику роль у цьому відіграє порушення ритмічного вироблення гонадотропних гормонів передньою часткою гіпофіза.

### **Оваріально-менструальний цикл.**

Циклічні зміни, що відбуваються у внутрішньому (функціональному) шарі ендометрію і проявом яких є щомісячні маткові кровотечі - менструації, отримали назву менструального циклу. Менструальний цикл охоплює не лише функціональний шар ендометрію, але й увесь організм жінки і залежить від циклічних змін у яєчнику, виділення ним естрогенів та прогестерону (оваріальний цикл). У зв'язку з цим щомісячні циклічні зміни в організмі жінки отримали назву оваріально-менструального циклу. У тварин аналогом менструальних циклів є так звані статеві цикли.

Тривалість менструального циклу вираховується від першого дня попередньої менструації до першого дня наступної. У більшості жінок тривалість циклу становить 28 днів. У ньому розрізняють кілька фаз.

У фазі десквамації або менструації (перша-четверта доба циклу), відбувається відторгнення функціонального шару ендометрію. Глибока

частина ендометрію, що лишається після десквамації, має назву базального шару. Кровоносні судини ендометрію мають своєрідну будову: серед них розрізняють спіральні й прямі артерії. Перші кровопостачають функціональний шар ендометрію, другі - базальний. Перед початком менструації у результаті зниження рівня прогестерону та відсутності впливу естрогенів спіральні артерії спазмуються, зменшується приплив крові у поверхневий шар ендометрію (настає його ішемія) і спостерігаються некротичні зміни. Некротизована частина ендометрію відторгається, судини кровоточать до кінця четвертої доби. Втрата крові під час менструації становить 50-200 мл. Менструальна кров не згортається, у ній багато лімфоцитів.

Фаза проліферації (фолікулярна, постменструальна) охоплює п'ять - чотирнадцять добу циклу, Вона починається з ростом фолікулів і продукцією ними естрогенів. Останні забезпечують процес регенерації функціонального шару ендометрію. За рахунок епітелію дна маткових залоз, які зберігаються після відторгнення функціонального шару, відбувається оновлення епітеліального покриву слизової оболонки. Товщина ендометрію у цій фазі збільшується у два-три рази і досягає 2-3 мм. Клітини епітелію унаслідок посиленої проліферації часто нашаровуються одна на одну. Секреторні клітини продукують невелику кількість водянистого слизу, серед них розсіяні невеликі групи війчастих клітин. Маткові залози вузькі й прямі. У стромі міститься невелика кількість основної міжклітинної речовини, рідко трапляються лейкоцити. Ця фаза, як і попередня, забезпечується дією естрогенів. У кінці цієї фази в яєчнику відбувається овуляція.

Фаза секреції (лютеїнова, пременструальна) охоплює 15-28 добу циклу. Ендометрій потовщується у два рази порівняно з попередньою фазою, але не за рахунок розмноження клітин, як у постменструальній фазі, а в результаті набряку, нагромадження секрету в залозах і збільшення об'єму клітин стромі. Маткові залози стають звивистими, продовжують виділяти велику кількість секрету, у їхніх клітинах з'являється значна кількість глікогену. У функціональному шарі ендометрію у фазі секреції можна розрізнити дві зони: поверхневу компактну і глибоку губчасту (розширені залози надають цій зоні губчастого вигляду). Утворення поверхневої і глибокої зон відбиває процес підготовки ендометрію до сприйняття зародка, тобто до імплантації. Фаза секреції зумовлена дією прогестерону. Останній продукується жовтим тілом, що утворюється на місці постовуляторного фолікула під дією лютропіну гіпофіза. Продукцію прогестерону стимулює також пролактин. Прогестерон сприяє стабілізації набряклого ендометрію, не дає йому

відшаровуватися. Якщо вагітність не настає і жовте тіло гине, зниження рівня прогестерону призводить до відторгнення функціонального шару ендометрію і початку менструальної фази. За відсутності впливу прогестерону розблоковується процес росту фолікулів яєчника, які починають продукувати естрогени. Останні стимулюють регенерацію і проліферацію функціонального шару ендометрію, тобто цикл повторюється. Циклічність функціонування жіночої статеві системи зумовлена особливостями секреції лютеїнізуючого гормону (лютропіну) гіпофізом. У чоловічому організмі як фолікулостимулюючий (фолітропін), так і лютеїнізуючий гормони продукуються одночасно і рівномірно, а в жінок виділення лютропіну відбувається періодично, коли гіпофіз викидає у кров підвищену його кількість, достатню для овуляції і розвитку жовтого тіла (так звана овуляторна квота лютропіну). Гіпоталамічна регуляція цієї функції аденогіпофіза здійснюється двома центрами. Один з них (нижчий) локалізований у туберальних ядрах медіобазального гіпоталамуса. Він активує передню частку гіпофіза до безперервної тоничної секреції обох гонадотропінів. У такому разі кількість продукованого лютропіну забезпечує лише секрецію естрогенів яєчниками і тестостерону яєчками. Другий (вищий, або овуляторний) центр локалізований у преоптичній ділянці медіобазального гіпоталамуса. Він модулює діяльність нижчого центру, в результаті чого останній активує гіпофіз до викидання у кров великої кількості (овуляторної квоти) лютропіну

## **КОЛЬПОЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Цитологічне дослідження піхвових мазків є одним з важливих методів функціональної діагностики та установлення діагнозу.

Метод базується на вивченні клітин епітелію слизової оболонки піхви, оскільки вони зазнають циклічних змін, в залежності від гормонального впливу яєчників. Матеріалом для дослідження є виділення з піхви.

### **Морфологічні особливості епітелію піхви**

Слизова оболонка піхви покрита багатошаровим плоским епітелієм.

В епітелії слизової оболонки піхви дорослої жінки розрізняють такі шари клітин: поверхневий (інтраепітеліальний), проміжний (інтермедіарний), парабазальний (зовнішній базальний), базальний.

Шар поверхневих (інтраепітеліальних) клітин складається із великих зроговілих і зроговіваючих клітин. Їх діаметр становить 30-60мкм, вони мають полігональну форму з добре окресленою межею і слабо забарвленою

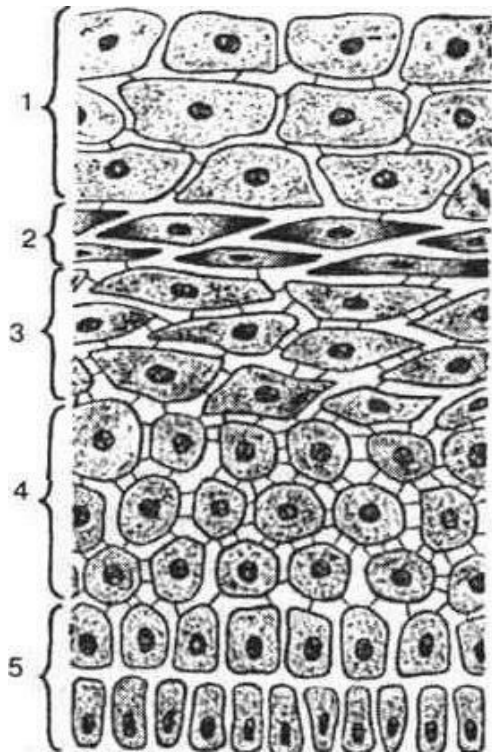


цитоплазмою. Ядра їх малі, пікнотичні, діаметром менше 6мкм. Пікноз ядер поверхневих клітин свідчить про їх максимальну зрілість, яка настає під впливом естрогенної стимуляції. Поверхневі клітини можуть розміщуватися ізольовано або утворювати скупчення. Вони стійкі проти бактеріального цитолізу, не схильні до руйнування паличками Додерлейна.

Проміжний (інтермедіарний) шар - середній шар клітин слизової оболонки піхви - складається з великих клітин овальної або трикутної форми, діаметром 25-30мкм з великими світлими ядрами везикулярної, круглої або овальної форми, з вираженою іноді грубою сіткою хроматину, діаметром близько 9мкм. Форма їх полісферична, цитоплазма світліша, ніж у клітин глибших шарів. У лютеїновій фазі ці клітини мають завернуті краї. Палички Додерлейна можуть спричиняти розпад (цитоліз) з викидом голих ядер. Забарвлюються базофільно, реакція на глікоген позитивна. Проміжні клітини поодинокі. Іноді розміщені у вигляді скупчень.

Парабазальний шар клітин. Вони характеризуються невеликим розміром, 15-25 мкм, мають округлу фокму, велике ядро діаметром до 9-11мкм, яке займає майже всю клітину. Ядро, велике, кругле з тонкою сіткою хроматину, іноді з невеликими ядерцями. Наявність у мазках самостійно відторгнутих парабазальних клітин, свідчить про порушення дозрівання епітелію піхви, яке може бути обумовлено слабкою гормональною стимуляцією. Поява парабазальних клітин під час запальних процесів слизової оболонки піхви, супроводжується великою кількістю лейкоцитів. Межі цих клітин чітко окреслені, забарвлюються вони базофільно. У парабазальних клітинах обідок цитоплазми у 2-3 рази ширший, ніж діаметр ядра.

Базальні (атрофічні) клітини епітелію не відторгаються, і в мазок потрапляють лише прід час травматизації слизової оболонки піхви, або при наявності запального процесу з пошкодженням стінки піхви.



Шари вагінального епітелію:

- 1 – поверхневі;
- 2 - човноподібні;
- 3 - проміжні;
- 4 - парабазальні;
- 5 - базальні клітини.

У клітинному складі мазка із піхви крім епітеліальних клітин зустрічаються лейкоцити. Відразу після менструації їх кількість досить велика, в період фолікулінової фази їх число зменшується і в період овуляції лейкоцитів практично немає. Після овуляції у лютеїновій фазі кількість лейкоцитів знову зростає особливо у передменструальний період. У разі запальних процесів у піхві кількість лейкоцитів зростає так, що визначення гормонального стану стає неможливим. Необхідно провести курс лікування, після чого повторити дослідження.

Цитологічна картина виділень з піхви дає уявлення про динаміку екскреції гормонів. Однак визначити точно кількісний склад естрогенів неможливо.

### **Цитологічна оцінка вагінальних мазків**

Для визначення гормонального балансу розроблені цитологічні тести. Їх інтерпретація проводиться на основі оцінки клітинних елементів у мазку і кількісного їх співвідношення.

#### **Розрізняють чотири типи реакції цитологічного мазка:**

Перша реакція - глибокий (атрофічний) тип. Мазок складається із клітин найглибших шарів епітелію (парабазальних і базальних) і лейкоцитів. Деякі лейкоцити деформовані - витягнуті з клиноподібним кінцем. Глікогену немає або його зовсім мало. Така картина свідчить про різку недостатність естрогенів.

Друга реакція - змішано-глибокий тип. У мазку є велика кількість базальних і проміжних клітин, значна кількість лейкоцитів. Такий мазок вказує на виражену недостатність естрогенів.

Третя реакція - середній змішаний тип. У мазку переважають проміжні клітини нерідко з завернутими краями. Поодинокі парабазальні і базальні клітини, лейкоцитів мало. Така картина є характерною для помірної недостатності естрогенів.

Четверта реакція - поверхневий тип. У мазку виявляється велика кількість зроговіваючих клітин з чіткими маленькими пікнотичними ядрами. Базальних клітин немає, лейкоцитів немає або вони поодинокі. Цей тип мазка спостерігається при значному вмісті естрогенів у організмі.

Для визначення гормонального фону жіночого організму доцільно оцінювати фізичні якості слизової оболонки піхви і піхвових виділень. Вони підлягають загальним законам гормонального впливу і завжди співпадають з результатами цитологічних досліджень. Клінічний стан слизової оболонки піхви і піхвових виділень оцінюють візуально при огляді в дзеркалах. В залежності від гормональної насиченості виділяють 3 характерні стани:

Симптом блиску слизової оболонки

Він характерний для різкої недостатності або відсутності естрогенів. Слизова оболонка при цьому тонка, блискуча, виділення блідні, прозорі і швидко висихають при нанесенні їх на скло. Така картина відповідає I типу цитологічного мазка.

Симптом зернистості виділень

Характерний для помірної або незначної недостатності естрогенів (II і III тип цитологічної реакції). При нанесенні виділень на предметне скло спостерігається дрібна зернистість.

Їх кількість значна, консистенція і колір нагадує кисле молоко. Слизова піхви соковита.

Симптом паморозі

Проявляється білуватим, ніби припудреним виглядом слизової оболонки. Виділення рясні, брилисті, нагадують манну кашу або паморозь. Рівномірно нанести їх на скло важко, залишається грудкуватість. Така картина відповідає IV цитологічній реакції і обумовлена значною естрогенною стимуляцією.

Для здорових жінок у разі нормального гормонального балансу протягом менструального циклу характерна четверта реакція мазка у першій (фолікулікуліновій) фазі циклу, яка поступово переходить у третю реакцію у другій (лютеїновій) фазі.

Поверхневий тип мазка визначається на протязі всього менструального циклу в разі високої насиченості організму естрогенами. Це може бути при функціональних маткових кровотечах, гормонопродукуючих пухлинах яєчників. У разі недостатності естрогенів спостерігається друга або третя цитологічна реакція (інфантилізм, гіпоплазія яєчників тощо).

При відсутності або незначній кількості естрогенів визначається атрофічний тип мазка (клімакс, менопауза, хірургічна або променева кастрація). Можлива наявність перехідних типів мазків, які зустрічаються під час естрогенної терапії. Тобто цитологічне дослідження можна використовувати для контролю за ефективністю лікування.

Зустрічаються два типи мазків, інтерпретація яких буває неможлива або тяжка. Це “запальний” тип, характерний для кольпітів. Оцінка ендокринного статусу при цьому виявляється неможливою, бо в мазках зустрічаються клітини всіх шарів епітелію, порушеного запальним процесом.

Другий тип мазків - “цитологічний”, являє собою колонії паличок Деделейна і голі клітинні ядра, а також малочисельні епітеліальні клітини. Цитологічний тип мазка виникає при помірному або дещо зниженому гормональному фоні, а також в лютеїнову фазу менструального циклу.

**Для кількісної оцінки кольпоцитологічних та більш повного уявлення про морфологічний склад клітин піхви, використовують індекси дозрівання, каріопікнотичний, індекс складчатості та еозинофільний.**

Числовий індекс або показник зрілості (ПЗ) представляє собою відсоткове співвідношення основних видів клітин піхвового мазка - базальних з парабазальними, проміжних і поверхневих. Підраховують 100 клітинних елементів і визначають відсоткове співвідношення: Б/Пр/П (базальні-проміжні-поверхневі). У дорослої жінки під час естрогенової насиченості ПЗ відхиляється вправо і дорівнює 0/30/70 або 0/10/90. У лютеїновій фазі ПЗ змінюється і стає 0/80/20. Недостатність естрогенів визначається надто лівим співвідношенням 60/40/0.

Каріопікнотичний індекс (КІ) визначає процентне співвідношення поверхневих клітин з пікнотичними ядрами (діаметр менше за 6мкм) і поверхневих клітин з непікнотичними ядрами (діаметр ядра більший за 6мкм). КІ відображає естрогенну насиченість організму без урахування інших гормонів, оскільки вони не приводять до проліферації епітелію і каріопікнозу.

Еозинофільний індекс (ЕІ) - вказує на відсоткове співвідношення ацидофільних і базофільних клітин. У разі естрогенної насиченості організму

збільшується число клітин, які забарвлюються ацидофільними барвниками (еозинофілія), у разі естрогенної бідності переважають базофільні клітини.

Атрофічний індекс (АІ) - це відсоткове відношення глибоких клітин (базальних і парабазальних) до загального числа клітин.

Андрогенний характер мазків зустрічається при впливі на організм андрогенів (вірильний синдром, синдром Штейна-Левенталя тощо). У мазку наявні багаті на глікоген клітини з пухирцевоподібними ядрами і човноподібні поверхневі клітини. Проміжні клітини ніколи не бувають скрученими. Десквамація масова, тому клітини у мазку розміщуються групами і ізольовано. У мазку нерідко міститься значна кількість лейкоцитів, аморфна маса і кокова мікрофлора. Слід пам'ятати, що при оцінці даних цитологічного дослідження необхідно враховувати клінічні дані.

В останні роки застосовуються спеціальні методи цитологічного дослідження - фазово-контрастна та люмінісцентна мікроскопія. Вони дозволяють провести діагностику раку шийки матки і тіла матки. Розпізнання атипових клітин базується на морфологічних особливостях і характері їх свічення. Цитоплазма нормальних клітин багат шарового плоского епітелію має темно-зелене, а ядра - світло-зелене свічення. Атиповим клітинам властиве яскраво-червоне або оранжеве свічення цитоплазми і світло-жовтий колір ядер.

Нормативи кольпоцитологічного обстеження у здорових жінок в динаміці циклу

день менструального циклу	Індекс дозрівання (%)			КІ	ЕІ
	парабазальні	проміжні	поверхневі		
4-9	поодинокі або 0	80,2+7,9	20,0+2,4	15,3+2,1	10,6+1,9
10-13	0	60,4+6,7	40,7+4,1	30,0+3,6	25,5+4,0
14-15 (овуляція)	0	15,1+2,1	85,6+9,3	80,7+9,3	75,4+6,0
16-20	0	60,5+6,2	40,0+5,3	30,8+3,9	25,6+4,7
21-27	0	80,1+9,3	20,5+2,9	10,6+2,0	8,8+1,9

### **Приготування та пофарбування препаратів для дослідження**

Гормональна цитодіагностика заснована на вивченні вільновідторгнутих клітин епітелію піхви і зміни їх складу залежно від циклічних змін в яєчниках. Вивчення клітинного складу дозволяють опосередковано судити про наявність або відсутність овуляції, відповідність цитологічної картини віку жінки і фази менструального циклу, вплив гормональних препаратів.

Матеріалом для дослідження є виділення з піхви.

Для їх одержання користуються : піпеткою Папаніколау (зігнута скляна трубка довжиною 15-20см, діаметром 0,5см, яка закінчується резиновою грушою), шприцем Брауна, лопаточкою Ейра, бактеріальною петлею, шпателем, браншею пінцета, брашею.

Матеріал необхідно брати до бімануального дослідження і вагінальних маніпуляцій, краще з бокових частин склепіння, бо у задній частині склепіння виділення накопичуються і можуть бути давніми і їх клітинний склад може не відбивати дійсної гормональної картини.

Використання гормональної кольпоцитології вимагає дотримання чітких умов, які включають:

1. взяття матеріалу;
2. приготування і забарвлення препарату;
3. підрахунок клітинних елементів;
4. складання висновку.

### **Умови взяття матеріалу вагінальних мазків:**

- Дослідження на цитологію рекомендують проводити на 4-5 день менструального циклу;
- Перед здачею аналізу необхідно утриматися від статевих контактів на 1-2 дні;
- Відмовитися від введення в піхву лікарських засобів і спринцювань;
- Останнє сечовипускання перед здачею мазка зробити не менш чим за 2 години;
- При тяжкому запаленні мазок здавати не можна.

### **Взяття матеріалу для дослідження, та приготування мазка:**

Лікар за допомогою інструменту отримує ільно відторгнутий матеріал слизової лівого/правого верхньобокового склепіння піхви, наносить матеріал на край предметного скельця, і легкими рухами ребром шліфувального скла,

розподіляє його. Перед пофарбуванням мазок підсушують на повітрі або полум'ї, або фіксують за допомогою фіксаторів ( суміш Никифорова ).

### **Критерії правильного мазка**

- Мазок повинен починатися на 1 см від вузького краю предметного скла і закінчуватися приблизно в 1,5 см від іншого краю предметного скла;
- мазок не повинен досягати довгого краю скла, між мазком і краєм предметного скла повинна залишатися відстань приблизно 0,3 см;
- Гарний мазок має бути максимально тонким (що максимально наближається до одношарового), рівномірної товщини (не хвилеподібним) на усьому протязі.
- Мазок з осаду рідкого матеріалу (рідина з серозної порожнини, змивши з різних органів, вміст кістозної порожнини і тому подібне) повинен закінчуватися у одного з вузьких країв предметного скла у вигляді сліду, залишеного як би тонкою щіткою. Клітини мають бути рівномірно розподілені, усі ділянки мазка мають бути добре видимими і не містити "товсті ділянки", що містять скупчення, що не переглядаються (що погано переглядаються), або комплекси клітин.

### **Рекомендовані фіксатори:**

- - метиловий спирт; (3-5 хв.)
- - етиловий спирт; (10-30хв, в середньому 15 хв)
- - суміш Никифорова;(15-20хв)
- - фіксатор Май-Грюнвальда(2-3 хв)
- - фіксатор Лейшмана; • - ацетон (для імуноцитохімії)(5хв).

### **Методи пофарбування мазків.**

Існують монохромні та поліхромні методи пофарбування мазків. У останньому випадку клітини в залежності від типу та фізико-хімічних властивостей цитоплазми фарбуються в червоно-помаранчевий або синьо-зелений колір.

#### **Монохромні методи фарбування:**

- Гематоксилін-еозиновий;
- Метиленовим синім;
- Фуксином.
- По Романовському-Гімзе.

#### **Поліхромні методи фарбування:**

- Метод Папаніколау;

- Гематоксиліновий;
- Метод Папаніколау в модифікації Куниці;
- Фарбування по Докумову.

Матеріал для дослідження беруть шпателем, жолобчастим зондом або пінцетом із заднього склепіння піхви. Наносять тонким шаром на предметне скло. Після висушування матеріалу предметні стекла направляють у лабораторію, де після фарбування мазка відповідними барвниками (гематоксиліном, еозином, метиленовим синім та ін.) їх розглядають під світловим мікроскопом. При інтерпретації аналізу мазка враховують вік (до початку статевого розвитку, репродуктивний, постменопауза); у репродуктивний період — фазу менструального циклу, гормональний стан яєчників (аменорея, гіпофункція яєчників, дисфункціональна маткова кровотеча) та ін.

В якості фіксатора використовують 96 ° етиловий спирт, суміш Нікіфорова, що складається з рівних частин 96 ° етилового спирту і ефіру, розчин Лейшмана (що складається з 1 л. Метанолу та 2, 5 м. фарби Лейшмана), а також фіксують над полум'ям пальника.

Існують мономорфні і поліморфні методи фарбування мазків.

При поліморфних методах забарвлення клітини, в залежності від їх типу та фізико-хімічних властивостей цитоплазми, фарбуються диференційовано в червоно - жовтогарячий або синьо - зелений кольори.

Мономорфні методи.

Забарвлення гематоксилін - еозином. Мазок підсушують на повітрі, фіксують в суміші Нікіфорова або в 96 ° етиловому спирті протягом 7 - 10 хв. Потім фарбують водним розчином гематоксиліну (гематоксилін - 1, 0 р., калійні галун - 50, 0 р., йодид натрію - 0, 2 р., дистильована вода - 1000 мл. Розчин витримують на світлі 14 днів, після чого він готовий до використання). Протягом 7 - 10 хв до отримання слабо - фіолетового фарбування. Далі мазок промивають проточною водою і фарбують 0, 3% спиртовим розчином жовтуватого еозину або 1% водним розчином еозину протягом 1 хвилини. Потім знову промивають проточною водою і висушують.

Забарвлення метиленовим синім. На підсушений препарат наносять 1 - 2 каплі 1% водного розчину метиленового синього і накривають його покривним склом. Через 1 - 2 хв препарат промивають дистильованою водою до знебарвлення, яке проводиться таким чином: на один край мазка наносять



1 - 2 краплі дистильованої води, а до іншого підносять фільтрувальний папір. Потім висушують і мікроскопують.

Забарвлення фуксином. На підсушений препарат наносять на 1 хв. Розчин фуксину (3 р. фуксину розчиняють в 1 л. 96 ° спирту і до 12 мл. Цього розчину додають 100 мл дистильованої води). Потім промивають водою, просушують і мікроскопують.

Методика фарбування за Лейшманом. Висушені на повітрі препарати заливають фарбою Лейшмана на 3 хв., При цьому препарат одночасно фіксується. Після цього промивають водопровідною водою і заливають азур - еозиною сумішшю (40 мл.0, 1% Азура II і 30 мл.0, 1% еозину К) на 15 - 20 хв. Потім промивають водопровідною водою, висушують на повітрі і мікроскопують.

Методика фарбування за Романовським. Фіксовані 96 ° спиртом або сумішшю Нікіфорова мазки заливають робочим розчином фарби Романовського - Гімзи на 20 - 25 хв. Потім промивають проточною водою і висушують.

Поліхромні методи.

Забарвлення за Папаніколау. Мазки фіксують в суміші Нікіфорова 25 хв., Після чого проводять їх через серію спиртів: 96 °, 80 °, 70 ° і дистильовану воду (у кожному розчині мазки слід прополоскати). Далі мазки забарвлюють гематоксиліном Гарріса або Боммера протягом 50 хв. Промивають в 2 ємкостях з дистильованою водою 1 - 2 секунди і диференціюють в 3% розчині їдкою амонію (1 хв). Після диференціювання мазки проводять через спирт: 70 ° (двічі), 80 °, 95 °. Фарбують розчином з барвником оранж G (1 хв) і проводять через 2 ємкості з 70 ° спиртом. Потім мазки забарвлюють поліхромним барвником 1, 5 хвилини і проводять через 95 ° спирт в 3 ємкостях, потім через суміш рівних частин абсолютного спирту і ксилолу. Через ксилол (1 хв) і поміщають в канадський бальзам.

Забарвлення за Докумову. Вологі мазки фіксують протягом 30 хв сумішшю Нікіфорова, після чого, не підсушуючи, наливають на них гематоксилін на 2 - 3 хв, після чого зливають і промивають мазки проточною водою. Далі мазки забарвлюють поліхромним барвником протягом 1 - 2 хвилин, потім його зливають, промивають препарати 70 ° і 95 ° спиртом, висушують і поміщають в канадський бальзам.

Під час всіх етапів забарвлення мазки не повинні висихати.

Поліхромний барвник: еритрозин - 0,25 г, ліхтгрюн - 0,2; фосфорно-вольфрамова і фосфорно-молібденова кислоти по 0,2; оранж G - 0,1 г; крижана оцтова кислота - 1 г; етиловий спирт - 50 ° - 100 мл.

Розчин барвника витримують протягом декількох днів для дозрівання.

### **Оцінка якості забарвленого цитологічного препарату**

Гарний якісно забарвлений мазок повинен:

- рівномірно забарвлюватися;
- не містити артефакти (рихлі скупчення фарби) і зморщені клітини;
- мати в достатній кількості рівномірно розподілені клітини (усі ділянки мазка мають бути добре видимими і не містити "товсті ділянки", що містять скупчення, що не переглядаються (що погано переглядаються), або комплекси клітин);
- фарбувати елективно структури цитоплазми, ядра, ядерного хроматину, ядерець.

Для одержання достовірних результатів мазки беруть через день або через два дні - 10-15 мазків ("довга стрічка" досліджень). Можна використовувати і 4 мазки ("коротка стрічка") - два в фолікулярну фазу (7-й і 14-й дні менструального циклу) при дії естрогенів і два в лютеїнову фазу (на 25-й і 28-й дні циклу) під впливом прогестерону.

### **Цитологічна характеристика вагінальних мазків при нормальному менструальному циклі.**

Екзоцервікс (вагінальна частина шийки матки) вистелений багат шаровим плоским неороговіючим епітелієм. У жінок репродуктивного віку він постійно перебудовується шляхом проліферації-дозрівання-десквамації і повністю заміщається новою популяцією клітин кожні 4-5 днів. Клітинний склад залежить від наявності / відсутності менструального циклу і його фази. Менструальний цикл складається з двох фаз – фолікулярна та лютеїнова.

#### **Фаза циклу**

#### **Клітинний склад**

Менструація  
(1-3-й день  
циклу)

Зустрічаються клітини всіх шарів з переважанням проміжного, відмічається помірна кількість клітин парабазального та поверхневого шарів

## Фолікулярна фаза

Рання (4-7-й дні циклу)	Переважають клітини проміжного шару, зустрічаються одиничні парабазальні клітини
Середня (8-11-й день циклу)	Зменшення кількості клітин проміжного шару, збільшення кількості клітин поверхневого шару
Пізня (12-15-й дні циклу)	Переважають зрілі клітини поверхневого шару

## Лютеїнова фаза

Рання (16-18-й день циклу)	Зменшення кількості клітин поверхневого шару, збільшення кількості клітин проміжного шару.
Середня (19-23-й дні циклу)	Переважають клітини проміжного шару, незначна кількість клітин поверхневого шару.
Пізня (24-28-й дні циклу)	Абсолютне переважання клітин проміжного шару.

### **Помилки цитологічного аналізу:**

Можливість поставити точний діагноз за допомогою цитологічного методу безпосередньо залежить від правильно зібраного матеріалу і якості зробленого мазка:

- якщо мазок узятий поверхнево, то досліджуваного матеріалу буде недостатньо, не можна визначити клітинний склад, а відповідно поставити вірний діагноз;
- нерівномірний розподіл біологічного матеріалу на склі;

- велика кількість слизу, елементів запалення, клітинних елементів крові, висока частота артефактів внаслідок висихання мазка, або попадання сторонньої речовини;
- неповне фарбування матеріалу пов'язане або з товщиною (занадто товсті мазки), або недостатнім часом фарбування;

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПІХВИ, ШИЙКИ МАТКИ ТА УРЕТРИ

Дослідження виділень з піхви, цервікального каналу і уретри проводять для виявлення запального процесу, виявлення найпростіших (трихомонад), елементів дріжджоподібного гриба типу *Candida* та оцінки характеру флори. Порухення співвідношення кількісного рівня різних видів мікроорганізмів або видового складу асоціацій мікробіотипів піхви призводить до виникнення запальних процесів (бактеріального вагінозу).

Крім того мазок на флору є найпростішим методом, що дозволяє виявити наявність захворювань, що передаються статевим шляхом. Тому з метою ранньої діагностики ЗПСШ в разі незахищеною статевому зв'язку з малознайомим партнером також рекомендовано проведення аналізу, навіть при відсутності симптоматики.

При відсутності у жінки скарг і спеціальних показань виконується 1-2 рази на рік в рамках рутинного гінекологічного скринінгу.

## БАКТЕРІОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз виділень з піхви та шийки матки — процес дослідження, дані якого свідчать про стан жіночих статевих органів (відсутність чи наявність патологічних проявів), визначається шляхом їх візуального огляду та бактеріоскопічного дослідження.

Мікрофлора піхви здорової жінки представлена переважно паличкою молочнокислого бродіння (Додерлейна), продукт життєдіяльності якої (молочна кислота) робить середовище піхви кислим.

### Видовий склад мікрофлори генітального тракту здорових жінок репродуктивного віку

	<b>Облігатні анаеробні мікроорганізми</b>	<b>Факультативно- анаеробні і аеробні мікроорганізми</b>
--	---	--

<b>Грампозитивні</b>		
палички	Lactobacillus spp. Bifidobacterium spp. Eubacterium spp. Propionibacterium spp.	Corynebacterium spp. Acinetobacter spp. Mobiluncus spp. Gardnerella vaginalis
коки	Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp.	Staphylococcus: S. epidermidis S. aureus Streptococcus: S. agalactiae (гр. В) Enterococcus
<b>Грамнегативні</b>		
палички	Bacteroides spp. Prevotella spp. Fusobacterium spp. Campylobacter spp.	Enterobacteriaceae: Echerichia Klebsiella spp. Enterobacter Proteus Acinetobacter Pseudomonas
коки	Veillonella spp.	-
<b>Інші представники мікробів</b>	Candida spp. M. hominis M. fermentas M. genitalium. U. urealyticum	

Як видно з таблиці 1, розрізняють два види анаеробів:

- факультативні, які здатні існувати як при відсутності, так і при наявності доступу кисню з повітря;
- облігатні, які можуть існувати лише у безкисневому середовищі.

Під час патологічних процесів у внутрішніх статевих органах кількість паличок Додерлейна зменшується, а піхву заселяє численна поліморфна мікрофлора. Характер виділень із піхви у цьому разі змінюється, вони виділяються у значній кількості, рідкі, жовто-зеленого кольору, інколи додаються краплинки крові.

При профілактичних оглядах і відсутності клінічних проявів гострого й хронічного запалення (що визначають при ретельному огляді зовнішніх статевих органів, піхви та шийки матки) обмежуються бактеріологічним дослідженням піхвової флори. Матеріал для дослідження беруть шпателем, жолобчастим зондом або пінцетом із заднього склепіння піхви (до ручного дослідження). Наносять тонким шаром на предметне скло. Після висушування матеріалу предметні стекла направляють у лабораторію, де після фарбування мазка відповідними барвниками (гематоксиліном, еозином, метиленовим синім та ін.) їх розглядають під світловим мікроскопом.

При інтерпретації аналізу мазка враховують вік (до початку статевого розвитку, репродуктивний, постменопауза); у репродуктивний період — фазу менструального циклу, гормональний стан яєчників (аменорея, гіпофункція яєчників, дисфункціональна маткова кровотеча) та ін. У піхвових мазках при мікроскопічному дослідженні знаходяться клітини поверхневого шару епітелію, лейкоцити, флора — палички Додерлейна, інші сапрофітні мікроорганізми.

Залежно від співвідношення цих елементів виділяють 4 ступеня піхвового вмісту:

1. ступінь — Велика кількість паличок Додерлейна, епітеліальні клітини в помірній кількості. Стороння мікрофлора відсутня, поодинокі лейкоцити. Реакція секрету різко-кисла, зовнішній вигляд виділень молочно-білий. Чистота піхви I ступеня характерна для дівчат і жінок, які не живуть статевим життям.
2. ступінь — лейкоцитів до 10 у полі зору, велика кількість лактобацил, флора помірною за кількістю; Паличок Додерлейна і клітин епітелію менше, збільшується число лейкоцитів, може бути паличкова флора. Реакція виділень кисла, колір молочний або жовтуватий є домішки слизу. Чистота піхви II ступеня характерна для здорових жінок, які живуть статевим життям.
3. ступінь — лейкоцитів від 10 до 30 у полі зору, флора змішана, помірною; Паличок Додерлейна мало. Переважають лейкоцити, стороння мікрофлора, частіше кокова. Характер виділень слизово-гнійний, реакція слабо-кисла або нейтральна. Чистота піхви III ступеня вказує на наявність запального процесу.
4. ступінь — Паличок Додерлейна немає, стороння специфічна мікрофлора (гонококи, трихомонади) та лейкоцити у великій кількості. Реакція виділень нейтральна або лужна, характер гнійний.

I ступінь чистоти буває в статевозрілих здорових дівчат і жінок, які не народжували, не живуть статевим життям, наприкінці першої фази менструального циклу (період естрогенної насиченості організму).

II ступінь у цього контингенту відзначається на початку першої, у середині та в кінці другої фази менструального циклу, а також у здорових жінок, які живуть статевим життям, у період до, під час та відразу після овуляції.

III ступінь виявляють у статевозрілих здорових жінок, які живуть статевим життям, на початку й наприкінці менструального циклу (період найменшої естрогенної стимуляції). У дівчаток до початку статевого дозрівання, у жінок у період менопаузи, а також у жінок репродуктивного віку з гіпофункцією яєчників — гіпоекстрогенемією (аменорея, гіпоменструальний синдром та ін.). Низький ступінь чистоти піхвового вмісту в дівчат до початку статевого дозрівання та у жінок у період менопаузи пояснюється відсутністю або низьким вмістом естрогенів в організмі, що приводить до відсутності поверхневого епітелію слизової оболонки піхви, яка містить велику кількість глікогену, що є основним субстратом життєдіяльності молочнокислих паличок Дедерлейна. У результаті знижується кислотність піхвового вмісту та створюються умови для розвитку умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Тому в ці вікові періоди є всі умови для розвитку вульвовагінітів.

IV ступінь чистоти піхвового вмісту незалежно від віку та фази менструального циклу вказує на високе бактеріальне забруднення піхви й потребує відповідного лікування, навіть за відсутності клінічних проявів запального процесу. За наявності ознак гострого запалення геніталій не обмежуються бактеріоскопічним дослідженням піхвового вмісту. Крім заднього склепіння піхви, матеріал для дослідження беруть з уретри, з піхви, устя вивідної протоки бартолінової залози, цервікального каналу. При підозрі на гонорею досліджують також промивні води з прямої кишки. При хронічних запальних захворюваннях геніталій обов'язковим є дослідження на специфічних збудників — гонококи, хламідії, мікоплазми та ін. Для цього роблять бактеріоскопічне дослідження на момент огляду, після чого проводять провокацію, під час і після якої роблять серію бактеріоскопічних досліджень.

Велике значення у діагностиці гонореї має дослідження мазків. Для одержання найбільш достовірних результатів використовують фактори, що провокують виділення гонококків (взяття матеріалу в період менструації, після аліментарної або медикаментозної провокації).

Бактеріологічне дослідження виділень з різних ділянок статевої системи дає змогу в умовах бактеріологічної лабораторії в термостаті проростити мікрофлору, визначити її характер, чутливість до антибіотиків.

**Бактеріальний вагіноз** (піхвовий дисбактеріоз) – це стан дисбіозу вагінального біотопу, який характеризується високою концентрацією облігатно- та факультативно-анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів та різким зниженням кількості чи відсутністю молочнокислих бактерій у вагінальних виділеннях. При БВ спостерігається проліферація умовно-патогенної флори: *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus* spp, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*. Бактеріальний вагіноз діагностують у 35 % жінок репродуктивного віку з гінекологічною патологією.

Факторами ризику розвитку БВ є:

- наявність в анамнезі запальних процесів в органах малого тазу,
- фонові захворювання шийки матки;
- порушення менструального циклу;
- застосування гормональних та внутрішньоматкових засобів контрацепції (ВМК);
- наявність великої кількості статевих партнерів.

У жінок, що користуються ВМК, БВ зустрічаються у 50 % (W.I. Wander Weijden і співавт.). За даними Р. Sambrano (1989) частота вказаної патології становить 40-50 % усіх інфекційних захворювань вагіни.

**Етіологія.** Мікробіологія бактеріального вагінозу вивчена, визначений спектр БВ-асоційованих мікроорганізмів. До них належать облігатно-анаеробні бактерії роду *Bacteroides*, *Fusobacterium* *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, а також мікроаерофіли *Gardnerella vaginalis* та *Mycoplasma hominis*. Виділити домінуючого збудника неможливо, в середньому вагінальний мікроценоз складають 5-6 асоціантів.

***Gardnerella vaginalis*** вперше описано у 1953 році. Це факультативний анаероб, нерухомий, поліморфний, грамваріабельний. Росте на поживних середовищах, збагачених CO<sub>2</sub> при температурі 35°C. Він індол-, нітрат-, уреазонегативний. *Gardnerella vaginalis* не утворює капсул, тому легко вразлива для дії несприятливих факторів (медикаментозної терапії і



антимікробних агентів), не має антигенних структур, володіє слабкою імуногенністю, не опсонізується антитілами, не піддається фагоцитозу, антигени не можуть асоціюватись з макрофагами, не викликає гострої запальної реакції макроорганізма.

В процесі своєї життєдіяльності *Gardnerella vaginalis* утворює шляхом ферментації із глікогену епітелію вагіни оцтову кислоту, інколи молочну, янтарну і мурашину. Ці органічні кислоти не є агресивними до макроорганізма і в фізіологічних концентраціях не становлять загрози для тканин. *Gardnerella vaginalis* не продукує каталазу і оксидазу, отже, легко вразлива для перекису водню і активованого кисню, не утворює спор (не може переживати несприятливі умови середовища та існувати поза організмом).

Всі ці фактори свідчать про те, що *Gardnerella vaginalis* є **представником нормальної мікрофлори**, тому макроорганізм з нею не бореться як з чужорідним інфекційним агентом.

Однак при зростанні проліферації *Gardnerella vaginalis* на фоні пригнічення її головних антагоністів - лактобактерій вона набуває патогенних властивостей, які проявляються у продукуванні деякими штамми ферменту спалідази, активної до глобулярних глікопротеїдів слизової оболонки вагіни.

Цей фермент близький до аналогічного фермента деяких патогенних бактерій. Саме його продукуванням і пояснюється головний клінічний симптом БВ - значні, гомогенні, іноді пінисті виділення. Пінистість зумовлюється  $\text{CO}_2$ , що утворюється при ферментації глюкози і гліпурату в оцтову кислоту. Реакція екзотермічна, тому у хворих інколи відмічаються свербіння і печія слизової вагіни.

Крім того, до патогенних факторів *Gardnerella vaginalis* можна віднести і встановлену при її асоціації з уреоплазмами продукцію мікрокапсули, що сприяє резервуванню і розмноженню *Gardnerella vaginalis* внутрішньоклітинно в епітеліальних клітинах, а також трихомонадах.

***Mycoplasma hominis***. Зустрічається у 24-75 % жінок з БВ і 13-22 % без нього. ***Mobiluncus*** - це недавно встановлений член вагінозасоційованої флори. Це вигнуті, грамваріабельні рухомі мікроорганізми. *Mobiluncus* повільно росте на поживних середовищах, потребує збагаченого середовища для росту. Він є індол -, каталазо-, оксидазо- і  $\text{H}_2\text{S}$  - негативним, не утворює спор. Ріст в бульйоні стимулюється кролячою чи конячою сироваткою, ферментацією карбогідратів, таких, як мальтоза чи глікоген.

Мікроорганізми *Mobiluncus* мають грампозитивну клітинну стінку, джгутики і рухаються штопороподібно у вологому препараті вагінальних виділень і в чистій культурі. *M. mulieris* має до 8 джгутиків з великою кількістю місць прикріплення, а *M. curtisii* - до 6 джгутиків із загальним місцем прикріплення. *Mobiluncus* – це лише один із збудників БВ.

**Анаеробні бактерії.** В 1978 році з'явилися дані, що анаеробні бактерії також відіграють роль в патогенезі БВ. Їхніми представниками є *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Porphyromonas spp.* Специфічний запах виділень, а також підвищення рН вагінального вмісту при БВ зумовлюють **поліаміни** - продукти життєдіяльності анаеробів.

**Клініка і діагностика.** Інкубаційний період складає 7-10 днів, але може коливатись від 5 днів до 3 тижнів. Хворі скаржаться на значні виділення зі статевих шляхів (20-50 мл в день при нормі до 8 мл) сірого чи білого кольору, часто з неприємним запахом, що особливо підсилюється після менструації. Виділення бувають пінистими чи гомогенними, липкими, вони рівномірно розподіляються на стінках вагіни. Інші скарги, такі, наприклад, як свербіння, дизуричні розлади, диспареунія зустрічається рідко, з'являються періодично чи взагалі відсутні.

Ознаки запалення зустрічаються рідко, кольпоскопічні ознаки кольпіту виявляються у вигляді дрібних вогнищ правильних обрисів.

**Виділяють два клінічних варіанти перебігу бактеріального вагінозу:**

- безсимптомна форма характеризується відсутністю клінічних проявів захворювання та позитивними лабораторними ознаками. За даними зарубіжних авторів, більш ніж у половини жінок з БВ немає клінічних симптомів.

- форма з клінічними проявами, яка характеризується тривалими, значними виділеннями, з патологічними змінами шийки матки, з рецидивуючим перебігом.

Для діагностики БВ використовується рН-метрія вагінального вмісту, амінотест з 10 % розчином гідроокису калію (КОН). В нормі рН вагіни здорових невагітних жінок коливається в межах від 3,8-4,5. При БВ внаслідок зменшення кількості лактобактерій рН змінюється в бік лужного середовища (рН більше 4,5). Вимірювання рН вагінального вмісту проводять за допомогою паперових індикаторів. Точність цього методу досягає 90 %.

Позитивний амінний тест відповідає появі неприємного запаху "гнилої риби" при змішуванні у рівних пропорціях вагінальних виділень і 10 % розчину КОН. Неприємний запах свідчить про наявність летючих амінів, які

є продуктами життєдіяльності неспоруютворюючих анаеробів. *Gardnerella Vaginalis* сприяє збільшенню росту анаеробів.

При мікроскопії мазка, зафарбованого за Грамом, оцінюють загальне мікробне обсіменіння, визначають наявність або відсутність тих чи інших морфологічних типів бактерій, кількість лейкоцитів, фагоцитів, стан епітелію та наявність ключових клітин.

**Ключові клітини** - це поверхневі клітини вагінального епітелію, які покриті великою кількістю грамваріабельних паличок, переважають *G.vaginalis* і вагінальні анаероби. У вологому препараті можна побачити *Mobiluncus*, який менший від трихомонади, але рухається майже з такою ж швидкістю. Ключові клітини виявляють в мазку у 90 % жінок з БВ, при чому лактобацили і поліморфноядерні лейкоцити відсутні.

Мікробіологічні дослідження з використанням аеробної і анаеробної техніки культивування мікроорганізмів і кількісної оцінки мікроорганізмів асоціантів у складі мікроценоза є важливим діагностичним критерієм.

Діагноз БВ підтверджується при наявності не менше 3-х критеріїв із:

1. Наявність характерних гомогенних, липких, сірих чи сіро-жовтих виділень з неприємним запахом.
2. Зміна рН вагінального вмісту.
3. Позитивний амінний тест.
4. Наявність в нативному мазку "ключових клітин".

Мікроскопічне дослідження є найбільш чутливим (97,4%) та специфічним (100%) для діагностики БВ. Діагноз встановлюється на основі виявлення у нативному мазку "ключових" клітин, тобто клітин епітелію, які в результаті приклеювання до них гарднерел мають зернистий вигляд.

Допоміжними діагностичними методами є визначення кислотності вагінального вмісту, проведення амінової проби (при взаємодії вагінального секрету з 10% розчином калію гідроксиду з'являється специфічний запах).

#### **Дослідження на трихомонади.**

За наявності ознак гострого запалення геніталій не обмежуються бактеріоскопічним дослідженням піхвового вмісту. Крім заднього склепіння піхви, матеріал для дослідження беруть з уретри, з піхви, устя вивідної протоки бартолінової залози, цервікального каналу. При підозрі на гонорею досліджують також промивні води з прямої кишки. При хронічних запальних захворюваннях геніталій обов'язковим є дослідження на специфічних збудників — гонококи, хламідії, мікоплазми та ін. Для цього роблять бактеріоскопічне дослідження на момент огляду, після чого проводять провокацію, під час і після якої роблять серію бактеріоскопічних досліджень.

Найчастішою причиною хронічних запальних процесів в статевих органах (кольпіту, цервіциту, уретриту) є трихомонадна інфекція.

Урогенітальний трихомоніаз – інфекція, що передається статевим шляхом, збудником якої є *Trichomonas vaginalis*.

Етіологія і епідеміологія

*Trichomonas vaginalis* – жгутиковий найпростіший одноклітинний паразит, що викликає ураження урогенітального тракту людини.

У жінок *Trichomonas vaginalis* виділяють із піхви, сечівника і парауретральних залоз. Трихомонадна інфекція присутня у 90% інфікованих жінок, хоча уретра є єдиним місцем інфекції менш ніж в 5 % випадків.

Симптоми трихомоніазу:

Жоден із проявів трихомонадно інфекції не є характерним виключно для даного захворювання.

Симптоми трихомоніазу:

- Вагінальні виділення, часто рясні, пінисті, з жовто-зеленим відтінком і неприємним запахом;
- Зудом в області зовнішніх статевих органів і піхви;
- Болісні відчуття під час статевого акту;
- Болісні відчуття при сечовипусканні;

Основні ускладнення трихомоніазу

Трихомоніаз широко асоційований з наявністю інших захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи гонорею, хламідіоз та вірусні захворювання. Трихомоніаз викликає підвищення сприйнятливості до вірусу простого герпесу (збудника генітального герпесу), ВІЛ та ВПЛ. Люди, що страждають трихомоніазом в 2 рази частіше хворіють на СНІД.

Існує два пояснення цьому факту:

1. ушкодження слизової оболонки, що викликається трихомонадою, дозволяє швидше вірусу проникнути в організм людини;
2. при трихомоніазі запускається каскад імунних реакцій, які ведуть до підвищення активності розмноження ВІЛ в інфікованих клітинах.

В Україні урогенітальний трихомоніаз є однією з найбільш поширених інфекцій, що передається статевим шляхом. У структурі всіх ІПСШ трихомоніаз займає одне з перших місць у осіб, які звернулися за спеціалізованою дерматовенерологічною, акушерсько-гінекологічною та урологічною допомогою з приводу інфекційно-запальних захворювань урогенітального тракту. Однак, за останні роки, відзначається зниження показників рівня захворюваності на урогенітальний трихомоніаз, проте

вони залишаються досить високими.

У дорослих передача трихомонадної інфекції здійснюється виключно статевим шляхом. Потрапляючи в сечостатеві органи, трихомонадна інфекція може розповсюджуватися тільки інтравагінально або інтрауретрально.

### **Діагностика трихомоніазу:**

Вагінальні трихомонади — аеротолерантні анаероби, здатні повторювати рельєф епітеліальної клітини, на якій вони паразитують. Завдяки наявності на поверхні трихомонад великої кількості ферментів (гіалуронідази, амілази, каталази) вони можуть проходити в міжклітинні щілини, розповсюджуватися по уrogenітальному тракту. Здатність трихомонад фіксувати на своїй поверхні велику кількість антитрипсину забезпечує їм захист від руйнівної дії імунікомпетентних клітин. Все це треба враховувати при діагностиці та лікуванні трихомонозу.

*Класифікація.* Згідно з МКХ-10, виділяють:

- уrogenітальний трихомоноз;
- уrogenітальний трихомоноз неускладнений;
- трихомоноз з ускладненнями.

Клінічно розрізняють наступні форми трихомонозу: свіжу (давністю до 2-х місяців) — гостру, підгостру, торпідну; хронічну (давністю більше 2-х місяців).

Жінки і чоловіки можуть бути трихомонадоносіями.

*Перелік уніфікованих методів діагностики, рекомендованих інструкціями МООЗ:*

1. Клініко-діагностичні дослідження.
  - 1.1. Виявлення піхвової трихомонади при вивченні нативного препарату.
  - 1.2. Виявлення піхвової трихомонади в досліджуваному матеріалі, забарвленому метиленовим синім.
  - 1.3. Виявлення піхвової трихомонади в досліджуваному матеріалі, забарвленому за модифікованим способом Грама.
  - 1.4. Виявлення піхвової трихомонади в досліджуваному матеріалі, забарвленому за методом Романовського—Гімзи.
2. Культуральні дослідження.
  - 2.1. Виділення та ідентифікація піхвової трихомонади в культурах (в живильному середовищі СКДС).

Для успішної діагностики трихомонозу доцільно використовувати різні методи діагностики, проводити неодноразові дослідження, матеріал брати з різних вогнищ (піхви, уретри, сечового міхура, протоків вестибулярних залоз).

У кожного з цих методів є свої переваги та слабкі сторони. Яким саме методом краще скористатися для діагностики, може сказати лікар.

Тестування на *Trichomonas vaginalis* повинно проводитися у жінок зі скаргами на виділення із піхви або вульвіту, або якщо виявлено докази вульвіту та/або вагініту при огляді. При трихомоніазі виділення з піхви рідкі, біло-жовтого кольору, пінисті. Хворі скаржаться на свербіж в області статевих органів. У нативному препараті трихомонади виявити легко, особливо якщо вони рухливі. Тестування у чоловіків рекомендується при *Trichomonas vaginalis* контактах, і повинно проводитися у чоловіків з постійним уретритом.

Клінічним матеріалом для лабораторних досліджень є:

- Мазок береться з заднього зводу під час огляду шийки матки в дзеркалах.

- Сеча використовується для оцінки деяких тестів ампліфікації нуклеїнових кислот.

### **Мікроскопічне дослідження.**

Виявлення рухомих трихомонад за допомогою світлової мікроскопії може бути досягнуто шляхом збору вагінальних виділень за допомогою тампона або петлі, які потім змішують з невеликою краплею теплою (37С) фізіологічного розчину на предметному склі, а покривне скло поміщається зверху. Вологий препарат слід оглядати протягом 10 хвилин після збору, оскільки трихомонади швидко втрачають рухливість і їх більш важко ідентифікувати. Мазок, повинен бути оглянутий, спочатку, при малому збільшенні (x10), а потім з великим збільшенням (x40) для підтвердження морфології будь-яких трихомонад і візуалізації джгутиків. Мікроскопія в діагностичних цілях для *Trichomonas vaginalis* має перевагу, оскільки вона може бути виконана поруч з пацієнтом і в умовах клініки. Висока чутливість у жінок з симптомами вагінальних виділень і візуалізації рухомих трихомонад у цих жінок свідчить про наявність інфекції. Однак, у деяких дослідженнях чутливість може бути на рівні 45-60% у жінок і нижче, у чоловіків, і тому негативний результат слід інтерпретувати обережно. Специфічність методу при наявності кваліфікованого персоналу висока. Виявлення *Trichomonas vaginalis* при фарбуванні нерухоміформ з

акридиновим помаранчевим може дати більш високу чутливість, ніж мікроскопія вологого мазка, але широко не використовується.

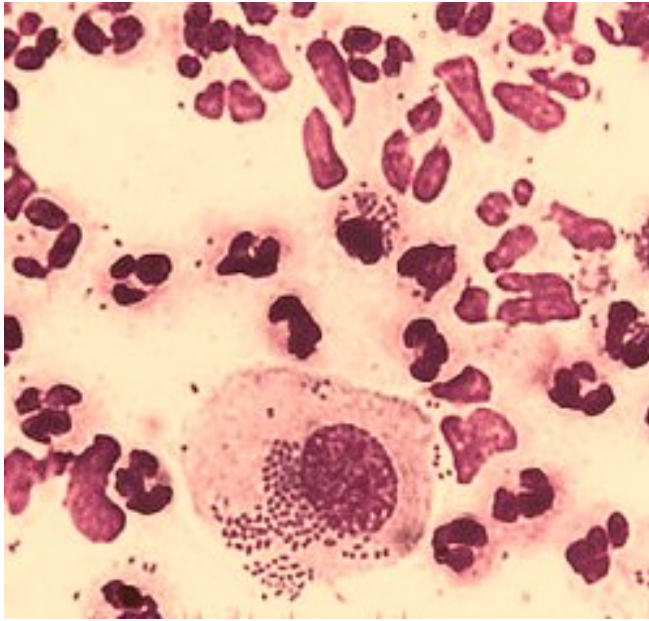
Мікроскопічне дослідження забарвлених препаратів

Препарати можна фарбувати фуксином, фарбою Романовського, метиленовим синім та ін. Краще всього вони фарбуються фарбою Романовського. У мазках трихомонади мають вигляд овальних клітин з пінистою цитоплазмою, блакитного кольору, та блідо-фіолетовим блефаробластом.

Дослідження забарвлених цитологічних препаратів жінок на наявність *T.vaginalis* має добру специфічність та чутливість близько 58%. У популяціях з високим рівнем розповсюдженості *T.vaginalis* доцільно у випадках виявлення, призначати лікування, однак у жінок з маловірогідною наявністю трихомонозу (вірогідність менше або дорівнює 1%), діагноз передбачливо підтверджують, надаючи перевагу культуральному методу або методу ампліфікації нуклеїнових кислот, якщо він доступний. Мікроскопічне дослідження забарвлених препаратів не рекомендується використовувати для діагностики хронічного трихомоніазу, зважаючи на суб'єктивізм при інтерпретації результатів дослідження.

### **Діагностика гонореї у жінок.**

**Гонорея** – інфекційне захворювання, що викликається грамнегативних диплококком – гонококком. Передається статевим шляхом і характеризується ураженням слизових оболонок сечостатевих органів. Відноситься до венеричних захворювань. *Neisseria gonorrhoeae* – грамнегативний нерухомий диплокок, що має форму кавових зерен, складених увігнутими сторонами усередину, і розділених вузькою щілиною, розміром 1,25мк у довжину і 0,7мк у ширину, аероб чи факультативний анаероб. Гонококи відкриті А. Нейсером у 1879 р. Вони добре забарвлюються усіма аніліновими барвниками і знебарвлюються за умови використання методу Грама (грамнегативні), що відрізняє їх від інших диплококів. Гонококи паразитують лише в організмі людини і уражають органи, вкриті переважно циліндричним епітелієм. Гонококи досить стійкі у людському організмі, але поза організмом швидко гинуть. Під впливом несприятливих чинників (особливо антибіотиків) гонококи можуть змінювати свою форму, тинкторіальні та біологічні властивості, інколи трансформуються в L-форму, повертаючись знову в типову форму за сприятливих умов.



Гонорея у жінок – класичне венеричне захворювання, зараження яким відбувається виключно статевим шляхом. Заразитися гонореєю побутовим шляхом неможливо – мікроорганізми, які викликають хворобу, поза людського тіла гинуть. Інкубаційний період складає від 2-х до 10 днів. Але можливе подовження інкубаційного періоду до 15-30 днів і більше або гонорея відразу може переходити в прихований перебіг. Інкубаційний період може подовжуватися при прийомі сульфаніламідів або антибактеріальних препаратів для лікування інших хвороб, (наприклад, застуда) або якщо хворий займається самолікуванням. Збудником захворювання є гонококи відповідної групи, які потрапляють в сечовипускальний канал і спочатку викликають уретрит – це запалення сечовипускального каналу. У жінок ознакою гонореї вважається кольпіт або церцевит – запалення піхви або шийки матки. Від того, як проявляється гонорея у жінок, залежить її діагностування. Захворювання може розвинути в ротівій порожнині, тоді виникає стоматит, тонзиліт або фарингіт – запалення порожнини рота, мигдаликів або гортані, а при попаданні в пряму кишку гонорея викликає її запалення – проктит.

Занесення гонококів у сечостатеві органи у 60-65 % жінок пов'язане з одночасним або послідовним інфікуванням сечівника та парауретральних протоків, вестибулярних залоз, піхви, шийки матки або прямої кишки. Найчастіше одночасно уражуються сечовипускальний і цервікальний канал. Надалі в процес нерідко втягаються й інші органи.

Можна виділити такі особливості гонорейної інфекції у жінок.:



1. Млявий, безсимптомний перебіг, пов'язаний зі зниженою функцією яєчників; неадекватною дозою антибіотиків, які знижують вірулентність гонококів (з утворенням L-форм гонококу). За останні десятиліття особливо почастишали випадки млявого перебігу гонореї у жінок, тобто захворювання, незалежно від тривалості, залишається суб'єктивно безсимптомним. Частота суб'єктивно асимптомної гонореї становить від 75-77,6 % до 83-91 % , а 4,7 % хворих із свіжою висхідною гонореєю і 69,2 % хворих на хронічну гонорею самі не звертаються до лікаря та виявляються лише при диспансерному обстеженні. Трохи рідше гонорея із самого початку перебігає в'яло (так звана торпідна гонорея), запальні явища в геніталіях майже відсутні. Однак і ця форма свіжої гонореї має тенденцію до зростання.

2. Інфекція часто перебігає, як змішана: - гонорейно-трихомонадна; - гонорейно-хламідійна; - гонорейно-мікоплазма; - гонорейно-кандидозна. Гонококи в асоціації з піхвовою трихомонадою виявляються у 96 % хворих з гострою висхідною гонореєю. Змішана гонорейно-кандидозна інфекція виявляється у 19,8-30 % обстежуваних. Одночасне захворювання на гонорею, кандидоз і трихомоноз діагностується у 10,8 % обстежуваних. Необхідно пам'ятати про можливість одночасного зараження гонореєю й сифілісом. Хламідійну інфекцію діагностовано у 3,4-4,6 % хворих на гонорею; сполучення гонореї з уреоплазмозом – у 40-80 % випадків. Змішана інфекція змінює клінічний перебіг гонореї, утруднює її діагностику, призводить до подовження інкубаційного періоду, до рецидивів, що вимагає багаторазових лабораторних досліджень з провокаціями та культуральною діагностикою.

3. Інфікується кілька органів (багатоголищеве ураження) у 60-62,8 % випадків. Гонококи вдається виявити тільки - у виділеннях з уретри – у 8-14 % хворих; - у цервікальному каналі – у 31,7-23,3 %; - у виділеннях великих вестибулярних залоз – у 0,1 %; - у нижньому відрізку прямої кишки – у 0,3-5,2 % хворих.

### **Діагностика гонорей.**

Бактеріоскопічне дослідження — найбільш розповсюджений метод лабораторної діагностики гонорей. У жінок патологічне відокремлюване з уретри, бартолінових залоз і парауретральних ходів беруть ложкою Фолькмана чи петлею, з каналу шийки матки - вагінальним пінцетом чи петлею.

Бактеріологічне дослідження проводять з метою виділення чистої культури гонокока, найчастіше використовують м'ясопептонний агар з

додаванням асцитичної чи гідроцильної рідини. Для швидкого виявлення нейсерій, у тому числі гонококів, у виділеннях сечостатевого апарата застосовують метод прямої імунофлюоресценції. Більш достовірні результати при прямій імунофлюоресценції одержують, коли фіксовані над полум'ям спиртівки препарати попередньо зафарбовують 1% спиртовим розчином еозину і метиленового синього, а потім обробляють флюоресцентною антисироваткою. При такому методі виходить більш характерне світіння, що дозволяє відрізнити гонококи від інших мікроорганізмів. Для більш раннього виявлення гонококів у виділеннях хворих на гонорею, особливо жінок, використовують уповільнений імунофлюоресцентний метод. На відміну від звичайного бактеріологічного дослідження, цей метод дозволяє розпізнати гонококки раніше і переважно у тих випадках, коли в досліджуваному матеріалі збудник знаходиться не в монокультурі, а в асоціації з іншими мікроорганізмами.

Бактеріоскопічне дослідження. Матеріал для дослідження повинен бути максимально швидко доставлений в лабораторію, щоб уникнути аутолізу гонококів, які дуже чутливі до зміни температури і охолодження. З матеріалу готують мазки, фарбують їх по Граму, а також метиленовим синім. При позитивному результаті в мазках виявляють гонококи - грамнегативні диплококи бобовидної форми, що знаходяться всередині лейкоцитів. Позитивний бактериоскопічний діагноз ставиться в основному при гострій формі гонореї до застосування антибіотиків. При хронічній гонореї бактериоскопічне дослідження часто дає негативний результат, так як в цих випадках гонококи можуть мати атипову форму у вигляді куль або, навпаки, дуже дрібних утворень.

Крім того, в препараті виявляють різноманітну мікрофлору, лейкоцити, епітеліальні та інші клітинні елементи.

Бактеріологічне дослідження. Матеріал засівають на чашку Петрі зі спеціальними живильними середовищами - КДС, сироватковим агаром тощо. Серед КДС містить живильний агар з додаванням певної концентрації казеїну, дріжджового екстракту і сироватки крові. Посіви інкубують при 37 °C на протязі 24-72 годин. Гонококи утворюють прозорі колонії, що нагадують краплі роси, на відміну від більш митних колоній стрептококів або пігментованих колоній стафілококів, які також можуть рости на цих зрізах. Підозрілі колонії пересівають в пробірки на відповідні середовища для отримання чистих культур, які ідентифікують по сахаролитической властивостями на середовищах «строкатого» ряду (напіврідкий агар з сироваткою і вуглеводами).

Гонококк ферментує лише глюкозу з утворенням кислоти. Серодіагностика. У деяких випадках ставлять РСК Борде - Жангу. В якості антигену використовують суспензія вбитих гонококів. Реакція Борде-Жангу має допоміжне значення при діагностиці гонореї. Вона позитивна при хронічній і ускладненій гонореї.

### **Визначення вилікованості гонореї.**

Після закінчення лікування хворі на гонорею чоловіки перебувають на клініко - лабораторному контролі протягом 1,5 міс, жінки - протягом 2—3 менструальних циклів. До встановлення вилікованості приступають через 7—10 днів після закінчення лікування. У процесі диспансерного спостереження бактеріоскопічні та бактеріологічні дослідження проводять після комбінованих провокацій (з метою штучного загострення процесу). Критерієм вилікованості гонореї вважають стійку відсутність гонококів після обстеження і провокацій, запальних змін у сечівнику та в додаткових статевих залозах у чоловіків (передміхурова залоза, сім'яні міхурці), відсутність виділень, порушень менструального циклу, болю і пальпаторних змін з боку статевих органів у жінок. Таких пацієнтів знімають з обліку шкірновенерологічного диспансеру.

### **Функціональні методи дослідження**

Для більш точної діагностики багатьох гінекологічних і онкологічних захворювань необхідно мати чітку уяву про функціональний стан статевих органів. Важливим є дослідження слизової оболонки шийки матки, стан якої є побічним показником функції яєчників.

Цервікальний слиз являє собою гідрогель, до складу якого входить до 90% води і глікопротеїновий комплекс, який володіє властивостями характерними для муцина. Функціональне значення цервікального слизу полягає в тому, що він фактично є бар'єром між піхвою і порожниною матки. Лише в періовуляторний період в слизові відбуваються структурні зміни, які дозволяють сперматозоїдам продвигатись у верхні відділи статевої системи.

Симптом кристалізації шийкового слизу.

Симптом кристалізації шийкового слизу (феномен папороті) оснований на здатності слизу каналу шийки матки при висушуванні утворювати кристали. Спроможність до кристалоутворення змінюється в залежності від естрогенної насиченості організму і пов'язана з різним вмістом в секреті слизових залоз хлориду натрію та його взаємодією з муцином, полісахаридами, іншими речовинами. Слиз із каналу шийки матки одержують анатомічним пінцетом,

переносять на предметне скло і висушують на повітрі при кімнатній температурі. Оцінка проводиться під мікроскопом при малому збільшенні (10x10) за 3-х бальною системою:

- 1 бал (+) - малі кристали у вигляді тонких стеблів (рання фолікулінова фаза з незначною секрецією естрогенів);
- 2 бали (++) - чітко виражений листок з ясним малюнком (середня фолікулінова фаза з помірною секрецією естрогенів);
- 3 бали (+++) - грубі кристали, які складаються в великі листки з товстим стеблом (овуляція з максимальною продукцією естрогенів).

При підвищеній функції жовтого тіла в лютеїнову фазу циклу феномен папороті поступово зникає. Збереження феномену на протязі всього циклу говорить про високу секрецію естрогенів і відсутність лютеїнової фази (ановуляторний цикл при персистенції фолікула), а негативний тест може вказувати на естрогенну недостатність.

Феномен папороті спотворюється при зміні рН слизу внаслідок запальних захворювань, а також при домішці до неї крові. В таких випадках краще вивчати кристалізацію слизу носу, яка дає подібну картину.

Симптом “зіниці”.

Симптом “зіниці” пов’язаний із зміною кількості цервікального слизу і тонусу шийки матки в залежності від гормональної насиченості організму. На 8-9 добу менструального циклу з’являється склоподібний прозорий слиз; зовнішнє вічко з виступаючою краплею слизу здається темним і нагадує зіницю. Феномен зіниці оцінюють за 3-х бальною системою:

- невелика темна крапка або смужка - 1 бал (+), що відповідає в нормі ранній фолікуліновій фазі;
- при збільшенні діаметра зовнішнього вічка до 0,2-0,25см - 2 бали (++) , середина фолікулінової фази;
- при максимальному діаметрі 0,3-0,35см - 3 бали (+++) , що відповідає найінтенсивнішій продукції естрогенів при овуляції.

Після овуляції зі зниженням секреції естрогенів симптом поступово зменшується і зникає до 20-23 дня циклу.

Слабовиражений феномен “зіниці” на протязі менструального циклу свідчить про гіпоестрогенію. Збереження його до чергової менструації на високому рівні (+++) вказує на персистенцію фолікула. Помірна вираженість симптому впродовж всього циклу говорить про недостатність функції жовтого тіла. При ерозіях, ендocerвіцитах, старих розривах шийки матки діагностична цінність цього методу обмежена через зміни зовнішнього вічка цервікального каналу.

Довжина натяжіння цервікального слизу.

Для проведення цього тесту за допомогою пінцету беруть слиз із цервікального каналу, разводять бранші і вимірюють довжину слизової нитки. Чим вища продукція естрогенів - тим довша нитка слизу. Тест оцінюють за 3-х бальною системою:

- 1 бал (+) - довжина нитки до 6см (рання фолікулінова фаза з невисокою естрогенною насиченістю);
- 2 бали (++) - довжина нитки 8-10см (помірна естрогенна стимуляція);
- 3 бали (+++) - натяжіння в 10-15см (овуляція з максимальною продукцією естрогенів).

В лютеїнову фазу циклу здатність слизу до натяжіння знову зменшується.

Діагностична цінність тестів оцінки феноменів “зіниці”, папороті, натяжіння слизу і його кількості підвищуються при застосуванні їх в комплексі. З цією метою визначають показник шийкового індексу, оцінюючи вираженість кожного критерію за трьохбальною системою і сумуючи отримані результати.

#### Оцінка шийкового індексу (цервікальне число)

Діагностичний	Бали			
тест	0	1	2	3
Феномен “зіниці”	-	темна крапка	0,2-0,25 см	0,-0,35 см
Феномен папороті	кристалізації немає	дрібні кристали у вигляді тонких стеблів	чіткий листок з ясним малюнком	грубі кристали, листок з товстим стеблем
Кількість слизу	відсутня або мало	мало	помірно	багато
Натяжіння слизу	немає	до 6 см	8-10 см	10-15 см

Шийковий індекс: 0-3 бали - різка недостатність естрогенів;

4-6 балів - помірна недостатність естрогенів;

7-9 балів - достатня продукція естрогенів;

10-12 балів - посилення продукції естрогенів.

Вимірювання базальної температури

Менструальний цикл супроводжується хвилеподібним коливанням базальної температури, тобто внутрішньої температури тіла на самому низькому рівні обмінних процесів. Їх вимірюють у природних отворах (роті, прямій кишці, піхві) при визначених, неодмінно однакових умовах.

У гінекології для визначення базальної температури найширше використовується вимірювання ранкової ректальної температури.

Дослідження проводиться ранком лежачи, не встаючи з ліжка, після 6 годинного сну протягом 5хв кожного дня в період 3 менструальних циклів.

Вивчення цієї температурної кривої є одним із методів функціональної діагностики і називається температурним тестом.

При вивченні ранкової ректальної температури встановлено, що нормальний менструальний цикл має дві добре розпізнавані термічні фази: фаза відносної гіпотермії (нижче за 37°C), яка відповідає першій половині менструального циклу, і фаза відносної гіпертермії (37,2-37,5°C), яка відповідає другій половині менструального циклу.

Під час вивчення кривих ректальної температури у здорових жінок встановлено, що у першій половині менструального циклу до 11-12-го дня ректальна температура нижче від 37°C. Ця гіпотермічна фаза відповідає фолікуліновій фазі в яєчнику і характеризується насиченістю естрогенами. У середині циклу на 12-14-й дні, відзначається одноденне, ще більш помітне зниження температури - найнижча внутрішня температура тіла, що відповідає максимальній насиченості організму естрогенами і спостерігається за день до овуляції.

На наступний день (приблизно з 14-го дня циклу) починається друга температурна фаза - гіпертермія, за якої ректальна температура підвищується не менше ніж на 0,4-0,8° (37,2-37,5°C). Така температура тривається від 14-го до 25-26 дня циклу і відповідає фазі жовтого тіла, тобто вказує на насиченість прогестероном. За 1-2 дні до менструації температура знову знижується до 37 °C і нижче, що відбувається через гормональну недостатність, яка настає в кінці циклу.

Температурні циклічні зміни залежать від життєдіяльності організму, харчування та інших умов життя, але в основі їх лежать гормональні коливання. Двофазна температура вказує на правильне чергування

фолікулінової і прогестеронової фаз і підтверджує, що менструальний цикл є овуляторним, а кровотеча менструацією.

При недостатності прогестерону крива двофазна, але температура в гіпертермічній фазі підвищується незначно на 0,2-0,3°C. При недостатності естрогенів і прогестерону спостерігається тривала гіпотермічна фаза, гіпертермічна фаза починається лише за декілька днів до менструації. Наявність однофазної температурної кривої, що не перевищує 37°C, вказує на відсутність овуляції.

Слід пам'ятати, що ряд негормональних факторів впливають на температурну регуляцію. Гострі і хронічні запальні захворювання підвищують температуру. Застосування деяких ліків (наприклад, барбітуратів) перешкоджають підвищенню температури навіть при нормальній функції жовтого тіла. При гіпофункції щитовидної залози можуть спостерігатися двофазні цикли з температурою нижче 37°C.

Таким чином, за допомогою тестів функціональної діагностики можна досить точно судити про продукцію яєчниками естрогенів.

## **РЕПРОДУКТИВНІ ОРГАНИ ЧОЛОВІКА: АНАТОМІЯ І ФІЗІОЛОГІЯ**

До чоловічих репродуктивних органів належать: яєчка з їх придатками, сім'явиносний і сім'явипорскувальний протоки, сім'яні пухирці, передміхурова і бульбоуретральна залози, калитка і статевий член.

### **Внутрішні чоловічі репродуктивні органи**

Яєчко – парна чоловіча статеві залоза. Функцією яєчок є утворення чоловічих статевих клітин – сперматозоїдів і виділення чоловічих статевих гормонів. Яєчка розташовані в калитці, ліве нижче за праве. Довжина яєчка в середньому становить 4 см, ширина – 3 см, товщина – 2 см. Маса дорівнює 20 – 30 г.

У яєчку налічується 250 – 300 часточок. У паренхімі кожної часточки звиті сім'яні каналці містять клітини герміногенного (сперматогенного) епітелію на різних стадіях дозрівання, а також підтримувальні їх клітини Сертолі. Сім'яні каналці становлять до 85 – 90% об'єму яєчок. У інтерстиції яєчок розташовані клітини Лейдіга, які продукують гормони.

Придаток яєчка або епідидіміс розташований уздовж заднього краю яєчка, має голівку, тіло і хвіст і складається з єдиної, дуже звитої протоки,

довжина якої – близько 5 – 6 метрів. У придатку яєчка налічується 12 – 15 часточок. Кожен каналець часточки впадає в протоку придатку яєчка, що у хвостовій частині переходить у сім'яносну протоку.

Сім'яносна протока – парний орган, вона є безпосереднім продовженням протоки придатка яєчка і закінчується в місці злиття з видільною протокою сім'яного пухирця. Довжина сім'яносною протоки – близько 30 – 35 см. Поперечник цієї протоки становить близько 3 мм, діаметр її просвіту не перевищує 0,5 мм. Стінка протоки має значну товщину, тому вона не спадається і легко пальпується в складі сім'яного канатика.

Сім'яносні протоки проводять сперму від придатку яєчка наззовні. Просування сперми сім'яносними протоками здійснюється шляхом хвилеподібних скорочень.

Сім'яний пухирець – парний секреторний орган. Довжина – близько 5 см, ширина – 2 см і товщина – 1 см. Видільна протока сім'яного пухирця з'єднується з кінцевим відділом сім'яносною протоки і утворює сім'явипорскувальну протоку, що пронизує передміхурову залозу і відкривається в передміхурову частину уретри. Довжина сім'явипорскувальною протоки – близько 2 см, ширина просвіту – від 1 до 0,3 мм.

Передміхурова залоза – непарний м'язово-залозистий орган, що виділяє секрет, який входить до складу сперми й активізує рух сперматозоїдів.

Поперечний розмір передміхуровою залози сягає 4 см, поздовжній – 3 см, товщина – близько 2 см. Маса залози дорівнює 20 – 25 г. Передміхурова залоза забезпечує просування сперматозоїдів сім'яносними протоками і еякуляцію, бере участь у формуванні статевого потягу (лібідо) та оргазму.

Бульбоуретральна (куперова) залоза – парний залозистий орган, який виділяє густу рідину, що захищає слизову оболонку уретри від подразнення її сечею.

### **Зовнішні чоловічі репродуктивні органи**

Статевий член має дві функції: сечовипускання і проведення сперми. Розрізняють тіло, що закінчується голівкою, і корінь статевого члена. Статевий член складається з двох печеристих тіл і одного губчастого тіла, які містять безліч лакун, що в разі статевого збудження заповнюються кров'ю.

У середньому розмір статевого члена дорослого чоловіка в спокої становить 5 – 10 см, у стані ерекції – 12 – 20 см.



У передньому відділі статевого члена шкіра утворює виражену складку – крайню плоть, що закриває голівку. Крайня плоть виділяє особливий секрет – смегму. Якщо чоловік не дотримується правил особистої гігієни, смегма скупчується, внаслідок чого можливе запалення голівки статевого члена і виникнення передракових захворювань, у тому числі й у жінок.

Калитка – шкірно-м'язовий орган, у порожнині якого розташовані яєчка, придатки і початковий відділ сім'яного канатика. Шкіра калитки пігментована, вкрита рідким волоссям, містить значну кількість потових і сальних залоз, секрет яких має специфічний запах. Основна функція калитки – створення оптимальних умов для життєдіяльності яєчок, підтримка постійної температури на рівні 34 – 34,5 °С (функція термостата).

### **Репродуктивна фізіологія чоловіка**

Вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчка

Гіпоталамус – головний інтегративний центр функціональної репродуктивної системи у чоловіків. Гіпоталамус одержує інформацію від центральної нервової системи і яєчок та регулює утворення і секрецію гонадотропінрилізінг гормону (ГРГ). ГРГ секретується в пульсуючому режимі, що є необхідною ланкою стимуляції синтезу і секреції обох гонадотропінів гіпофіза – лютеїнізувального (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ).

ЛГ і ФСГ утворюються в передній частині гіпофіза і також секретуються в імпульсному режимі. В яєчках ЛГ і ФСГ зв'язуються зі специфічними рецепторами на клітках Лейдіга і Сертолі.

Тестостерон – секретується клітинами Лейдіга, є головним інгібітором секреції ЛГ у чоловіків. У периферичних тканинах тестостерон може перетворюватися в більш сильний андроген дигідротестостерон або в сильний естроген – естрадіол. Андрогени і естрогени, що утворюються, незалежно один від одного, регулюють секрецію ЛГ.

Продукція ФСГ регулюється за механізмом зворотного зв'язку інгібіном, що утворюється в клітинах Сертолі. Погіршення сперматогенезу супроводжується зменшенням утворення інгібіна і, як наслідок, збільшенням секреції ФСГ. Ізольоване підвищення рівня ФСГ – важливий маркер стану герміногенного епітелію яєчок.

Секреція пролактину також має складний взаємозв'язок з гонадотропними гормонами гіпофіза. У чоловіків з гіперпролактинемією підвищений рівень пролактину чинить інгібуючий вплив на секрецію ГРГ. Підвищення рівня пролактину може впливати на стан центральної нервової системи. У чоловіків з гіперпролактинемією, що одержують замісну терапію препаратами тестостерону, лібідо і сексуальна функція не відновлювалися доти, доки не відбувалося зниження рівня пролактину.

### **Сперматогенез**

Розвиток нормальної і зрілої сперми (сперматогенез) – основний фактор чоловічої фертильності, тобто здатності до запліднення.

Сперматогенез – це складний процес, за якого примітивні статеві клітини герміногенного епітелію, або сперматогонії, діляться і диференціюються в сперматиди і далі в сперматозоїди. Сперматогенез – це процес, що відновлюється кожні 72 – 74 доби. Отже, коли якісь умови або шкідливі фактори усуваються, змін в кількості та якості сперми варто очікувати не раніше, ніж через 2 – 3 місяці.

Дивна клітина – сперматозоїд була відкрита Антоні ван Левенгуком у 1677 р. Сперматозоїди є найменшими клітинами організму людини, які мають здатність активно рухатися.

Розрізняють голівку, що містить генетичну інформацію, шийку і хвіст сперматозоїда. Шийка містить мітохондрії і гранули глікогену. Хвіст – скорочувальні фібрили і відіграє головну роль у рухах сперматозоїда.

Процес утворення чоловічих статевих клітин (сперматогенез) здійснюється у звивистих сім'я-них каналцях у такій послідовності клітинних форм: сперматогонія, сперматоцити першого і другого порядків, сперматида, сперматозоїд. У міру дозрівання статевих клітин вони поступово зміщуються від базальної мембрани до центральних частин (просвіту) звивистого сім'яного каналця. У сперматогенезі розрізняють чотири послідовних фази: розмноження, росту, дозрівання і формування.

У фазі розмноження (проліферації) знаходяться сперматогонії — клітини з найбільш периферійним положенням у складі звивистого сім'яного каналця. Серед сперматогоній розрізняють субпопуляції стовбурових клітин, які повільно діляться, і напівстовбурових клітин (проліферують значно швидше – приблизно один поділ за 75 діб). Сперматогонії – клітини ядерного типу, неправильної округлої або полігональної форми, що діляться шляхом мітозу. Сперматогонії містять диплоїдний набір хромосом, їх проліферацію контролює фолікулостимулюючий гормон гіпофіза.

Сперматогонії типу А. Серед сперматогоній типу А за ступенем конденсації хроматину розрізняють темні і світлі клітини. Темні сперматогонії вважаються резервними стовбуровими клітинами, рідко вступають у мітоз. Світлі сперматогонії - напівстовбурові клітини, які знаходяться в безперервно наступних один за одним клітинних циклах (інтерфаза змінюється мітозом). У результаті поділу світлої клітини типу А утворюються або дві клітини типу В (симетричний мітоз), або одна клітина типу В і одна світла клітина типу А (асиметричний мітоз).

Сперматогонії типу В. Сперматогонії типу В мають кругле ядро і конденсований хроматин. Вони також вступають у мітоз, але при цьому залишаються пов'язаними один з одним за допомогою цитоплазматичних містків. Після ряду мітотичних поділів сперматогонії типу В диференціюються в сперматоцити першого порядку, які з базального простору переміщуються в адлюмінальний і вступають в стадію росту. У стадії росту обсяг сперматоцитів першого порядку збільшується в 4 і більше разів.

Під впливом тестостерону частина сперматогоній вступає в фазу росту і перетворюється у сперматоцити першого порядку. При цьому вони зміщуються в адлюмінальну частину звивистого сім'яного каналця, збільшують-ся в об'ємі і проходять профазу мейозу. Остання має 5 стадій: лептотену, зиготену, пахітену, диплотену та діакінез. Перед початком профазу у сперматоциті першого порядку в S-періоді клітинного циклу проходить подвоєння кількості ДНК і сперматоцит стає так званим пре-лептотенним. На стадії лептотени в ядрі сперматоцита першого порядку стають помітними хромосоми, що мають вигляд тонких ниток. На стадії зиготени гомологічні хро-мосоми розташовуються парами, кон'югуючись по довжині і утво-рюючи біваленти, або діади. В цей час гомологічні хромосоми обмінюються генами, що забезпечує мінливість гене-тичного матеріалу в ряді поко-лінь. На стадії пахітени хромосоми потовщуються, стають коротшими внаслідок подальшої їх конденсації і зали-шаються у тісному контакті по всій довжині. На цій стадії під електронним мікроскопом у міс-цях контакту гомологічних хро-мосом можна побачити парні стрічкоподібні структури — синаптонемні комплек-си. У людини утворюється 23 синаптонемних комплекси. У диплотені хромосоми, що утворюють кожний бівалент, відходять одна від одної, збе-рігаючи зв'язок

лише у місцях перехрестів. Одночасно стає помітно, що кожна хромосома бівалента утворена двома хроматидами, у зв'язку з чим цю стадію називають ще стадією утворення тетрад (на місці кожної пари гомологів видно 4 тільця). У людини утворюються 23 тетради. На стадії діакі-незу хромосоми ще більше по-товщуються і відходять одна від одної. Сперматоцити першого порядку приблизно у два рази більші від сперматогоній, в ядрі містять диплоїдний набір хромо-сом, кожна хромосома складається з двох хроматид.

Після закінчення фази росту сперматоцит першого порядку вступає в метафазу мейозу, тоб-то переходить у наступну фазу сперматогенезу — дозрівання. При цьому в результаті першого (редукційного) поділу дозрівання утворюється сперматоцит другого порядку — клітина з гаплоїдним набором хромосом, кожна з хромосом містить по дві хроматиди. В анафазі цього поділу до полюсів розходяться подвоєні хромосоми кожного бівалента, або діади. Сперматоцит другого порядку має менші розміри і розміщений ближче до просвіту звивистого сім'яного каналця порівняно зі сперматоцитом I. Перед другим поділом дозрівання у сперматоциті II не проходить синтез ДНК і подвоєння хромосомного матеріалу. У результаті другого (екваційного) поділу дозрівання утворюється сперматида — клітина з гаплоїдним набором хромосом, кожна з яких складається з однієї хроматида. В анафазі цього поділу до полюсів розходяться хроматида кожної хромосоми, або монади.

Сперматида — невеликі клітини, які залежно від стадії свого розвитку можуть бути полігональної, неправильної округлої або витягнутої форми. Розміщені вони біля просвіту звивистого сім'яного каналця. Ядра сперматид у кінці фази дозрівання ущільнюються і набувають овальної форми. Отже, у кінці фази дозрівання в результаті мейотичного поділу з кожної вихідної сперматогонії утворюються чотири сперматида двох різновидів: перший різновид несе в собі X-хромосому, з нього може утворитися зародок жіночої статі; другий різновид несе Y-хромосому, з нього при злитті з яйцеклітиною може розвинути чоловічий організм.

#### Гормональна регуляція сперматогенезу

Продукція сперми здійснюється і регулюється трьома гормонами: ФСГ, ЛГ і тестостероном. У чоловіків і ФСГ, і ЛГ впливають на яєчка: ФСГ стимулює продукцію сперми в клітинах Сертолі, а ЛГ — тестостерону в клітинах Лейдіга.

Тестостерон секретується в пульсуючому режимі у відповідь на пульсуючу секрецію ЛГ. Для тестостерону характерний добовий ритм секреції, з піком секреції вранці і зниженням після полудня або ввечері.

Високі дози ГРГ і його аналогів можуть призводити до зменшення кількості ЛГ-рецепторів і в такий спосіб пригнічувати секрецію ЛГ. На практиці ця особливість використовується з метою медикаментозної кастрації у чоловіків з раком простати. Естрогени пригнічують активність ряду ферментів, що беруть участь у синтезі тестостерону, і, таким чином, безпосередньо впливають на утворення тестостерону.

У здорових чоловіків тільки 2% циркулюючого в крові тестостерону перебуває у вільному або незв'язаному стані; 44% тестостерону зв'язано з глобуліном (стероїдзв'язувальний глобулін, SHBG), а 54% – з альбумінами або іншими білками. Ці стероїд-єднальні білки модулюють дію андрогенів. SHBG має більш високу спорідненість з тестостероном, ніж із естрадіолом, і зміни в рівні SHBG призводять до зміни гормонального фону. Рівень SHBG збільшується під впливом естрогенів у разі лікування тиреоїдними гормонами, цирозу печінки і може знижуватися під впливом андрогенів, гормону росту, ожиріння. Біологічна дія андрогенів виявляється на органах-мішенях, що містять специфічні білкові рецептори до андрогенів. Тестостерон з крові, що циркулює, надходить у клітини-мішені, де під впливом ферменту 5-альфа-редуктази перетворюється в більш могутній андроген дигідротестостерон.

Основні ефекти андрогенів у тканинах-мішенях:

1. Регуляція секреції гонадотропнів гіпоталамо-гіпофізарною системою;
2. Ініціація і підтримка сперматогенезу;
3. Диференціювання внутрішніх і зовнішніх статевих органів у періоді внутрішньоутробного розвитку;
4. Сприяння статевому дозріванню в пубертатний період.

Клітини Сертолі являють собою постійну популяцію клітин мікрооточення. Вони розташовані на базальній мембрані сім'яних каналців і з'єднані між собою щільними з'єднаннями. Ці щільні з'єднання формують гематотестикулярний бар'єр.

Функціональне значення гематотестикулярного бар'єру полягає в створенні унікального мікрооточення, необхідного для забезпечення сперматогенезу, і підтримці імунологічної привілейованості яєчка. Така ізоляція дуже важлива, тому що утворення сперматозоїдів відбувається з

періоду статевого дозрівання, що набагато пізніше становлення функції саморозпізнавання імунної системи. Якби утворення сперматозоїдів не було імунологічно захищене, клітини, що диференціюються, розпізнавалися б імунною системою як чужорідні і знищувалися б. Клітини Сертолі беруть участь як у забезпеченні живлення клітин сперматогенезу, що розвиваються, так і у фагоцитозі загиблих клітин.

Гормональні зміни, необхідні для запуску сперматогенезу, відбуваються незалежно від процесу підтримки сперматогенезу. Для підтримки сперматогенезу, наприклад, при вимиканні гіпофізу, необхідний тільки тестостерон. Однак, якщо функція герміногенного епітелію «вимкнулася» в результаті відсутності тестостерону, то для повторного запуску сперматогенезу потрібні як ФСГ, так і тестостерон.

#### Транспорт – дозрівання – збереження сперматозоїдів

Хоча утворення сперматозоїдів відбувається в яєчку, процеси дозрівання, збереження і транспорту сперматозоїдів забезпечуються придатком яєчка (епідідімумом). Сперматозоїди, що містяться в сім'яних каналцях яєчка, нерухомі і нездатні до запліднення. Їхнє дозрівання завершується поза яєчком у протоках придатка. Сім'явиносними каналцями тестикулярна рідина і сперматозоїди надходять з яєчка в голівку епідідімуму. Хоча тривалість транспорту протокою епідідімуму змінюється залежно від віку і статевої активності чоловіка, в середньому цей час становить 4 доби. Саме в період дозрівання в голівці і тілі епідідімуму сперматозоїди набувають рухливості, що збільшується, і здатності до запліднення яйцеклітини.

Крім дозрівання сперматозоїдів, придаток яєчка виконує роль «сховища» або резервуара чоловічих статевих клітин. Підраховано, що позаяєчковий резервуар сперми містить близько 440 млн сперматозоїдів, понад 50% яких міститься в хвостовій частині епідідімуму. Вміст сім'явиносної протоки завдяки перистальтичним скороченням стінки протоки надходить у сім'явипорскувальний канал і далі за допомогою емісії і еякуляції в уретру. Під час емісії секрет сім'яних пухирців і передміхурової залози надходить у задній відділ уретри. Еякуляторні скорочення сім'явипорскувальної протоки і м'язів шийки сечового міхура перебувають під контролем симпатичної нервової системи.

За час одного статевого акту виділяється від 2 до 10 мл сперми. У 1 мл сперми міститься від 60 до 120 млн сперматозоїдів.

Встановлено, що перша порція еякулята має невеликий обсяг рідини із сім'явиносної протоки, але містить велику кількість сперматозоїдів.

Основний обсяг сім'яної рідини утворюється в сім'яних пухирцях і в меншій кількості – у передміхуровій залозі. Сім'яні пухирці забезпечують живильний субстрат сперми – фруктозу, а також простагландини і речовини, що коагулюють. Загальновизнана функція сім'яної плазми – це створення буфера в кислому середовищі піхви. Згусток, сформований спермою після еякуляції, розріджується протягом 20 – 30 хвилин під впливом протеолітичних ферментів передміхурової залози. Секрет передміхурової залози також додає в сім'яну рідину іони цинку, фосфоліпіди, спермін, фосфатазу. Перша порція еякулята характеризується максимальним вмістом сперматозоїдів і секрету передміхурової залози, водночас друга порція представлена, насамперед, секретом сім'яних пухирців і містить меншу кількість сперматозоїдів.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЯКУЛЯТУ

Сьогодні для додержання принципів діагностичної значимості, об'єктивності та стандартизації рекомендований документ Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі — ВООЗ), про який йшлося у попередньому номері журналу «Лабораторної справи» (№ 1/2020). Керівництво ВООЗ з дослідження та обробки еякуляту людини: П'яте видання/ WHO laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edition» (далі — Керівництво, Керівництво ВООЗ) вийшло у 2010 році і вважається стандартом найкращої практики для дослідження еякуляту людини.

При лабораторних дослідженнях еякуляту, необхідно пам'ятати, що він відрізняється високою чутливістю до дії зовнішніх чинників (фізичних та хімічних факторів). Тому період підготовки чоловіка до тестування, процес отримання еякуляту та проведення самого лабораторного дослідження передбачає максимальне зниження дії негативних впливів.

Чоловікові слід дати чіткі інструкції щодо збору зразка еякуляту.

Напередодні одержання еякуляту пацієнт повинен виключити надмірні фізичні та психоемоційні перенавантаження, мати повноцінний нічний відпочинок.

Одержання еякуляту повинно здійснюватися після статевого утримання не менше 2-х та не більше 7 днів. При зменшенні інтервалу збільшується кількість незрілих форм сперматозоїдів. Часті статеві акти супроводжуються зменшенням об'єму еякуляту і концентрації сперматозоїдів, зменшується їхня рухливість і життєздатність. Тривале

утримання від статевих актів порушує ефективний процес сперматогенезу, супроводжується появою старих, дегенеративно змінених сперматозоїдів, що погіршує якісні параметри еякуляту.

Рекомендовано перед дослідженням еякуляту протягом одного тижня відмовитися від вживання алкоголю. Якщо виявлена наявність тривало діючих хронічних інтоксикацій (тютюнова, наркотична, лікарська, виробнича), слід упродовж 2,5 місяців перед дослідженням еякуляту виключити або звести до мінімуму її токсичну дію.

При лікуванні гострих запальних захворювань органів чоловічої репродуктивної системи або інших органів рекомендовано досліджувати еякулят через 2 тижні після проведеного лікування.

Якщо напередодні проведення дослідження еякуляту спостерігалася лихоманка, викликана будь-яким гострим запальним процесом — необхідно відмовитися від дослідження.

Гіпертермія будь-якого генезу порушує функціональну активність сперматогенного епітелію. Саме тому слід відмовитися від процедур, пов'язаних з перегріванням (бані, сауни) та використанням ультрависокочастотної терапії (далі — УВЧ).

Не рекомендовано проводити дослідження еякуляту після масажу простати.

Порушити процес еякуляції можуть некомфортні умови одержання еякуляту. Одержання еякуляту має відбуватися переважно в умовах медичного закладу методом мастурбації. Матеріал необхідно збирати в чистий контейнер зі скла або пластика, перевіреного на відсутність токсичності стосовно сперматозоїдів. Не рекомендовано для одержання еякуляту використовувати перерваний статевий акт, тому що кисле середовище вагіни впливає негативно на рухомість сперматозоїдів. Крім того, при перерваному статевому акті може бути втрачена перша порція еякуляту, яка містить найбільшу концентрацію сперматозоїдів.

Згідно з 5 методичними рекомендаціями ВОЗ щодо сперміологічного дослідження, для проведення оцінки показників повинно використовуватися спеціально розроблене обладнання – камера Маклера. На цей час в Україні відомі різні варіанти сперміологічного дослідження. Використовуються камери Горяєва, Маклера та сперманалізатори. Також оцінка результатів проводиться за різними методологічними рекомендаціями (1990 р., 2000 р. та 2010 р.). Внаслідок такого розмаїття, отримані результати дослідження не завжди легко інтерпретувати.



## **Зберігання та транспортування зразків**

Контейнер зі зразком еякуляту слід зберігати при температурі від 20 оС до 37 оС, запобігаючи різких перепадів, що можуть викликати пошкодження сперматозоїдів. При температурі вище 37 оС спочатку спостерігається збільшення, а потім значне зменшення їх рухливості, що значно змінює показники динамічної кінезіограми. При зниженні температури нижче 18–20 оС зростає ризик холодового пошкодження сперматозоїдів. Якщо зразок зібраний неповністю, необхідно відмітити, яка порція була втрачена.

Другий зразок слід збирати після статевого утримання від 2 до 7 днів. Токсичні пошкодження еякуляту можуть викликати речовини, що використовувалися при мастурбації (креми, вазелін) або залишки дезінфікуючих та миючих засобів, які залишилися на контейнері. Неприпустимим є використання звичайних презервативів, тому, що вулканізована резина може викликати незворотню втрату життєздатності сперматозоїдів. За умов транспортування еякуляту матеріал слід доставити в лабораторію протягом 1 години, оберігаючи від різких перепадів температури.

### **Визначення фізико-хімічних показників еякуляту.**

У нормі еякулят має бути гомогенним, сіруватого, білуватого або жовтуватого відтінку, залежно від кольору того зі секретів статевих залоз, котрий переважає. Якщо в еякуляті є еритроцити, він набуває червонувато-коричневого забарвлення (гематоспермія), що вказує на патологічний процес у передміхуровій залозі та сім'яних міхурцях. Жовтувато-зеленуватого відтінку сперма набуває у разі наявності в ній досить значної кількості лейкоцитів. При великій кількості сперматозоїдів колір еякуляту молочний, при малій кількості – прозоро-голубуватий. При азооспермії еякулят, як правило, буває прозорим .

Кількість еякуляту в нормі перебуває в межах 2–5 мл, але трапляються значні коливання. Об'єм еякуляту менш ніж 1 мл характерний для андрогенної недостатності. В такому випадку можна також подумати про звуження та деформації сім'яних міхурців і сім'явиносних шляхів. Середня кількість еякуляту у здорових чоловіків має бути, за даними дослідників, 3,7 мл. Надмірна кількість еякуляту (більш 7–8 мл) загалом супроводжується зменшенням концентрації сперматозоїдів.

Сперма, одержана під час еякуляції, густа і в'язка, що обумовлено згортанням секрету сім'яних міхурців. Під впливом ферментів передміхурової залози (гіалуронідази, фібринолізину і фіброкінази), активованих лимонною кислотою, через 15–60 хв настає повне розрідження еякуляту. Якщо еякулят залишається в'язким протягом більш значного терміну, ніж година, або зовсім не розріджується, то це вважають патологією, пов'язаною, перш за все, з порушенням функції передміхурової залози. В'язка консистенція сперми сприяє порушенню рухливості сперматозоїдів, які або не рухаються, або швидко втрачають рухливість. Наявність у еякуляті волокон слизу може заважати розрідженню. Слиз свідчить про наявність запалення однієї із залоз, секрет яких входить до складу еякуляту. Повільне переміщення еякуляту під час розрідження зменшує ризик похибки оцінки кількості сперматозоїдів.

Відразу після еякуляції починається процес згортання, а потім протягом 10–30 хв відбувається процес розрідження. Щоб не помилитись у визначенні кількості й оцінки рухливості сперматозоїдів, слід дочекатися повного розрідження еякуляту. Визначення в'язкості має велике значення при зменшенні рухливості сперматозоїдів. Вважають, що підвищення в'язкості еякуляту і наявність у ньому слизу знижують швидкість сперматозоїдів. Ступінь в'язкості визначають довжиною нитки, яка утворюється між поверхнею еякуляту і скляною паличкою. Нормальною вважається в'язкість довжиною 0,1–0,5 см. При запальних захворюваннях передміхурової залози і сім'явивідних шляхів кількість слизу та в'язкість еякуляту можуть зрости. Це сприяє зменшенню рухомості сперматозоїдів і таким чином знижує запліднювальну здатність сперми. Протягом останніх років виявлено зв'язок збільшеної в'язкості розрідженого еякуляту з інфекцією додаткових статевих залоз уrogenітального тракту.

Реакція (рН). Реакція еякуляту слабо лужна або лужна і коливається в діапазоні 7,2– 8,0. Вимірюють протягом години після еякуляції. Краплю еякуляту рівномірно наносять на індикаторну паперову смужку в межах рН від 6,1 до 10,0 або від 6,4 до 8,0. Через 30 с поверхня смужки рівномірно зафарбовується. Порівнюють зафарбовану смужку з калібровочними стандартами. Якщо рН нижче 7, це свідчить про відсутність лужного компонента сперми. Можна припустити закупорку вивідних протоків сім'яних міхурців, а за наявності аспермії – обструкцію або вроджену відсутність сім'явивідних протоків. Запліднювальна властивість такої сперми знижена. У кислому середовищі сперматозоїди втрачають рухливість і гинуть. Різко лужна реакція сперми (рН 9,0–10,0) може свідчити про

патологію передміхурової залози та ненадходження її секрету до складу еякуляту.

Стабільність рН важлива тому, що сперматозоїди тільки у слаболужному середовищі здатні рухатися. Рухливість останніх уповільнюється, або зовсім зупиняється при зсуві рН у кислому напрямку. Цим можна пояснити, що сперматозоїди в жіночих статевих шляхах залишаються життєздатними недовго, поки буферний компонент спермальної плазми повністю не зв'яжеться з кислим вагінальним компонентом.

Ліпоїдні та амілоїдні тільця. Із передміхурової залози разом з простатичним соком у сперму потрапляють ліпоїди, амілоїдні тільця та спермін, з якого можуть утворюватися кристали Бетхера. Ліпоїдні тільця – це маленькі блискучі зернята, які містяться в спермі у великій кількості. При простатиті їхня кількість зменшується, а при тривалому запаленні ліпоїдні тільця зі сперми зникають.

#### **Нормативні показники рухливості сперматозоїдів у еякуляті.**

При оцінці якості еякуляту рухливості сперматозоїдів надається дуже великого значення. Ймовірність запліднення знижується зі зменшенням кількості добре рухомих сперматозоїдів у еякуляті. Наявність слизу знижує рухливість сперматозоїдів. Велике значення для рухливості сперматозоїдів має характерний для них негативний електричний заряд, завдяки чому не відбувається зіткнення і злипання сперматозоїдів у густому еякуляті. Зсув рН у кислий бік знижує електричний заряд сперматозоїдів і викликає їхню аглютинацію. Аглютинація може бути також ознакою автоімунних реакцій в організмі хворого.

Рухливість кожного сперматозоїда класифікують за категоріями «а», «b», «с» і «d», для цього використовують такі критерії:

«а» – швидкі поступальні рухи (25 мкм/с при температурі +37°C і 20 мкм/с при +20°C, 25 мкм приблизно відповідає довжині 5 головок, або половині довжини хвоста нормального сперматозоїда);

«b» – повільні, в'ялі поступальні рухи;

«с» – непоступальні рухи (коливальні, маятникоподібні), швидкість не більше 5 мкм/с;

«d» – нерухливі сперматозоїди.

Прогресивний поступальний рух зі спіральним обертанням навколо своєї осі характеризує нормальні здорові сперматозоїди. Багато авторів вважають, що при нормозооспермії має бути 75–80% рухомих форм. Припустимими є не більш як 30% нерухомих форм. У нормі рухливість 70–

80% сперматозоїдів має відповідати оцінкам 3–4. Чим триваліше життя сперматозоїдів (у нормі 18–20 год), тим вища їхня здатність до запліднення. Для встановлення тривалості руху сперматозоїдів та індексу їх виживання визначають кількість рухомих сперматозоїдів через 3 години, 6 годин і більше. У здорових чоловіків із нормальним сперматогенезом у середньому кількість рухливих сперматозоїдів зменшується через 3 год на 7%, через 6 год – на 15%, а через 24 год – лише 10% сперматозоїдів продовжують рухатися у кожного другого чоловіка. Чим глибше пошкодження сперматогенезу, тим менша тривалість руху сперматозоїдів.

Рухливість сперматозоїдів залежить від пори року та доби. Відомо, що навесні відбувається зниження рухливості сперматозоїдів (сезонні коливання). При спостереженні за кількістю активно рухомих сперматозоїдів протягом доби було відзначено збільшення їхньої кількості у другій половині дня (добові ритми). Для визначення рухливості сперматозоїдів у нормі проводять ретроспективні дослідження значних груп фертильних чоловіків різних районів світу. За останні десятиліття цей показник значно змінився. У 1970–1980 рр. нормальний показник сперматозоїдів із прямолінійно-поступальним рухом становив 60–70%, а у 2001 р. він знизився до 30%. За даними ВООЗ, кількість прогресивно-рухливих сперматозоїдів має бути не меншою, ніж 50%. Слід відзначити, що нормативні показники не визначають межі норми, оскільки чоловіки з нижчими показниками також можуть бути фертильними.

У кожній географічній зоні можуть бути свої нормативні показники спермограми, які були вибрані на основі перевірки репрезентативної групи фертильних пацієнтів.

**Найбільш розповсюджені зміни спермограм характеризуються термінами:**

- Олігозооспермія – зменшення кількості сперматозоїдів при зіставленні із референтними показниками.
- Астенозооспермія – зменшення відсотку рухомих сперматозоїдів при зіставленні із референтними показниками.
- Тератозооспермія – зменшення відсотку рухомих сперматозоїдів при зіставленні із референтними показниками.
- Азооспермія – відсутність сперматозоїдів в еякуляті.
- Поєднання олігозооспермії, астенозооспермії та тератозооспермії у результаті обстеження має назву – ОАТ-синдром.

Астенозооспермія – це термін, який відображає зниження рухливості сперматозоїдів. Це трапляється, коли сперматозоїдів із рухливістю  $(a+b) < 40\%$ . Якщо  $30\% < (a+b) < 40\%$  – це слабо виражена астенозооспермія. Зниження рухливості сперматозоїдів (астенозооспермія) спостерігається приблизно у половини пацієнтів із порушенням фертильності [49]. Астенозооспермія може бути викликана дією різних факторів: ендогенних, генетично обумовлених аномалій сперматозоїдів і екзогенних факторів зовнішнього середовища, до якого можна віднести екологічні та інфекційні фактори. Класичні роботи скандинавських дослідників середини 70-х років ХХ ст., які виявили та дослідили взаємозв'язок абсолютної астенозооспермії з вродженою аномалією будови аксонем джгутіка, поклали початок використанню методів електронно-мікроскопічного аналізу для діагностики чоловічої суб- та інфертильності. Ультраструктурні дослідження, проведені разом із медико-генетичним консультуванням, дають змогу диференціювати генетично обумовлені та перехідні, викликані дією екзогенних факторів аномалії морфології сперматозоїдів.

#### **Нормативні показники кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту.**

У 1891 р. протягом 80 років нормативним вважався показник 80 млн сперматозоїдів у 1 мл сперми, потім 60 млн/мл (MacLeod, 1951). У 1982 р. міжнародний андрологічний клуб прийняв концентрацію 40 млн/мл (Schirren, 1982) як нормативну. Відповідно до інструкцій ВООЗ (WHO, 1992) і до теперішнього часу, концентрація 20 млн/мл є нормативною.

У здорового чоловіка в 1 мл еякуляту міститься більше 20 млн сперматозоїдів. Загальна кількість сперматозоїдів у еякуляті більше 40 млн. Критичним для зачаття вважається рівень сперматозоїдів 10 млн/мл. Прийнято позначати концентрацію сперматозоїдів між 10 та 20 млн/мл як олігозооспермію 1-го ступеня, концентрацію, меншу ніж 10 млн/мл, як олігозооспермію 2-го ступеня. Повна відсутність сперматозоїдів після центрифугування – азооспермія, відсутність сперматозоїдів і клітин сперматогенезу – аспермія. Важливо розрізнити азооспермію та олігозооспермію, що виникла в результаті порушення транспорту сперматозоїдів (обструкція сім'явивідних шляхів, що розвивається при хронічних запальних процесах верхніх відділів сечостатевого тракту, викликаних гонококами, хламідіями тощо), або порушення самого процесу сперматогенезу.

На даний час відзначено зниження концентрації сперматозоїдів у чоловіків усього світу. Дослідження сперми фертильних донорів у 60 незалежних центрах виявили зниження концентрації сперматозоїдів з 1939 по

1990 рр. від 113 до 66 млн/мл. За свідченнями Паризького банку сперми, в середньому концентрація сперматозоїдів падає на 2,6% на рік. Цей показник залежить від впливу екзогенних факторів (екологічний стан, ступінь урбанізації тощо). Полізооспермія характеризується наявністю в 1 мл еякуляту більш ніж 200 млн. Підвищена сперматогенна активність сім'яних каналців яєчок призводить до появи сперматозоїдів із низькою запліднювальною властивістю. Некроспермія – стан, при якому в еякуляті виявляються лише мертві сперматозоїди і вони не можуть бути оживлені. За повної відсутності в еякуляті сперматозоїдів виділяють два стани: 1) азооспермія, при якій в еякуляті відсутні сперматозоїди, але виявляють клітини сперматогенезу; 2) аспермія, при якій в еякуляті відсутні і сперматозоїди, і клітини сперматогенезу.

Азооспермія характерна для секреторної форми безпліддя, при якій спостерігається пригнічення сперматогенезу на різних стадіях. Це підтверджується наявністю в еякуляті тих чи інших клітин сперматогенезу. Аспермія характерна для екскреторної форми безпліддя і пов'язана з двобічною облітерацією сім'явивідних проток при нормальній генеративній функції яєчок. Однак аспермія може вказувати і на повну відсутність сперматогенного епітелію. Для встановлення істинної причини патоспермії в таких випадках показана біопсія яєчка.

**Морфологічні форми сперматозоїдів у нормі та патології.** Сперматозоїди мають виражену гетерогенність і відрізняються за розмірами, будовою головки, шийки і джгутика.

# Спермограмма



## Морфология (строение) сперматозоида



Нормальні зрілі сперматозоїди людини мають овальну головку з добре помітною акросомою, шийку і хвіст.

Акросома (ядерна шапочка) – це просвітлення у верхній частині головки, що займає в нормі 40–70% її площі, це добре видно в нативному і забарвленому азур-еозином стані. Іноді головка сперматозоїда може бути дещо загострена в постакросомальній зоні. Біля головки визначається рудиментна плазматична мембрана, яка добре помітна при електронній мікроскопії.

Довжина головки нормального сперматозоїда становить 4,0–5,5 мкм, ширина 2,5– 3,5 мкм. Шийка, середня частина сперматозоїда, має бути тонкою, менше 1 мкм завширшки, становити 1,5 довжин головки сперматозоїда і прикріплюватися до головки уздовж її осі. Розміри крапель цитоплазми (залишки цитоплазми сперматиди), якщо вони є, не повинні перевищувати 1/3 головки сперматозоїда.

Сперматозоїди, у яких головка поміщена в краплю цитоплазми, і ті, у яких крапля цитоплазми розташована на шийці у вигляді шарфа (коміречко пажа) та становить більше 1/3 розміру головки, виділяються як незрілі, або юні. У нормальній спермограмі вони налічують близько 1%.

Збільшення вмісту незрілих сперматозоїдів вказує на можливі проблеми сперматогенезу, але це може бути пов'язано з частими статевими актами. Хвіст сперматозоїда має бути прямим, однієї товщини по всій довжині та дещо звуженим у середній частині, не закрученим і бути завдовжки близько 45 мкм. Відношення довжини головки до довжини хвоста у нормальних сперматозоїдів 1:9 або 1:10.

**Морфологія сперматозоїда** – один із ключових факторів при прогнозі фертильності. Поряд із концентрацією та рухливістю сперматозоїдів, морфологічний «портрет» являє собою один із основних параметрів, котрі характеризують репродуктивну здатність сперми. Тератозооспермія, зазвичай, поєднується з олігозооспермією і астенозооспермією.

Оскільки сперматозоїди – це високоспеціалізовані клітини, функціонування яких тісно пов'язане зі структурою компонентів головки, шийки та джгутика, ведеться пошук морфологічних маркерів функціональних порушень сперматозоїдів. На сьогодні можна при рутинному мікроскопічному дослідженні сперматозоїдів виявляти параметри, пов'язані з функціонуванням клітин. Так, наявність цитоплазматичної краплі на шийці або головці сперматозоїдів корелює з біохімічними маркерами «незрілості» клітин. Збільшення відсотка двоголових і дводжгутикових форм може бути пов'язане з вірусним інфікуванням сперматозоїдів. На сьогодні велике зацікавлення викликає кореляція специфічних морфологічних атипій сперматозоїдів із хромосомними аномаліями. Доведено, що подовжені головки, макроголовки і множинні хвости виявляють у чоловіків, у яких статистично достовірно підвищена кількість поліплоїдних і анеуплоїдних сперматозоїдів. Мікроделеції локуса азооспермії (AZF – локуса) довгого плеча Y-хромосоми визначають широкий спектр аномалій. Ця патологія може викликати повну відсутність статевих клітин (синдром «тільки клітини Сертолі») або атипію їхньої структури.

Нормативні значення морфологічних форм сперматозоїдів. Кількість нормальних форм сперматозоїдів у еякуляті, що приймається за референтне значення, в різних літературних джерелах істотно відрізняється і коливається від 30 до 80%. Багато авторів вважають, що морфологічно нормальних форм повинно бути не менше 70% від загальної кількості сперматозоїдів. Згідно з інструкцією ВООЗ по семіологічних дослідженнях, в еякуляті фертильних чоловіків має бути не менше 30% морфологічно нормальних сперматозоїдів. Тератозооспермія – збільшення кількості патологічних форм сперматозоїдів вище за референтні значення. Виражена тератозооспермія різко знижує



шанси запліднення і збільшує вірогідність вад розвитку у плода, якщо запліднення відбулося. При нормозооспермії, за даними клініки, трапляються від 5 до 24% (в середньому 9%) морфологічно змінених форм. Клітин сперматогенезу в нормі повинно бути не більше ніж 10%. При патологічних станах вони зовсім відсутні або їхня кількість різко зростає. Враховуючи тенденцію до зниження репродуктивної здатності чоловіків, важливим і актуальним є з'ясування першопричини захворювання та взаємозв'язку між факторами, що викликають непліддя у чоловіків. Досліджуючи біохімічні та біофізичні показники чоловічого еякуляту, ми спробували встановити взаємозалежність різних показників спермограми, їхній взаємозв'язок і взаємний вплив при побудові моделі чоловічого репродуктивного стану залежно від цих показників.

### **Мікроскопічне дослідження еякуляту.**

Експертами ВООЗ у 5 виданні рекомендовано мікроскопічне дослідження еякуляту проводити після повного його розрідження в 2 етапи:

1 етап включає метод приготування та оцінку нативного препарату, що дозволяє виявити наявність слизу, агрегацію та аглютинацію сперматозоїдів, визначити рухомість та життєздатність сперматозоїдів;

2 етап включає визначення в забарвлених препаратах морфології сперматозоїдів.

Агрегація сперматозоїдів — це злипання нерухомих сперматозоїдів поміж собою або хаотичне скупчення і нагромадження рухомих сперматозоїдів на тяжі слизу, клітинні елементи або детрит.

Аглютинація відноситься тільки до рухомих сперматозоїдів, що зливаються поміж собою голівками, джгутиками або змішаним чином — голівками і джгутиками. Присутність аглютинації не обов'язково вказує на імунологічний фактор безпліддя, але дає можливість припустити наявність антиспермальних антитіл, що потребує подальшого дослідження.

Слиз в нормальному еякуляті відсутній. Наявність слизу пов'язують з запальним процесом.

Ліпоїдні тільця в нормі в еякуляті містяться в значній кількості. Вони входять до складу секрету простати та їх кількість зменшується при запальному процесі.

Амілоїдні тільця — конкременти, які утворюються в умовах застою секрету передміхурової залози.

Кристали Бетхера — утворюються зі сперміну і фосфорнокислої солі при охолодженні еякуляту, а також при тривалому його зберіганні.

### **Підрахунок лейкоцитів у еякуляті**

Підрахунок лейкоцитів є досить важливим дослідженням при виконанні спермограми, тому, що підвищена кількість лейкоцитів в еякуляті є ознакою розвитку запального процесу.

В нативному препараті еякуляту нейтрофіли мають вигляд круглих, сірих, дрібнозернистих клітин. У лужному середовищі, нейтрофіли можуть збільшуватися в розмірі.

Підраховують лейкоцити в 100 великих квадратах камери Горяєва, розрахунок проводять за формулою:

$$L = (a \times 250 \times 10 \times 1000) / 100 = a \times 25000 \text{ в } 1 \text{ мл еякуляту,}$$

де:

L — кількість лейкоцитів в 1 мл еякуляту;

a — кількість лейкоцитів в 100 великих квадратах камери;

250 — множник, приводить результат до об'єму в 1 мкл;

10 — ступінь розведення еякуляту;

1000 — 1000 мкл в 1 мл;

100 — кількість великих квадратів.

Автори 5 видання Керівництва ВООЗ пропонують декілька методів для класифікації популяції лейкоцитів в еякуляті. Це рутинний аналіз пероксидазної активності та більш дорогий імуноцитохімічний метод.

Попереднє 4 видання Керівництва ВООЗ (1999) пропонує значення  $1,0 \times 10^6$  лейкоцитів в 1 мл, як порогове для лейкоцитоспермії. На теперішній час мінімальне референтне значення для пероксидазо-позитивних клітин в еякуляті фертильних чоловіків відсутнє. Тому як порогова величина залишається значення  $1,0 \times 10^6$  пероксидазо-позитивних клітин в 1 мл еякуляту.

## **Рухомість сперматозоїдів**

Рухомість сперматозоїдів в еякуляті необхідно оцінювати відразу після його розрідження, переважно за 30 хв, але не пізніше 1 години після сім'явиверження для того, щоб обмежити дію зневоднення, рН та температурних коливань. Зверніть увагу, що на відміну від попереднього 4 видання ВООЗ (1999), автори 5 видання (2010) запропонували просту систему градації рухомості, що дозволяє розрізнити сперматозоїди:

- з прогресивним,
- непрогресивним рухом
- та нерухомі форми.

**Прогресивно-рухомі сперматозоїди** (PR, progressive motility) рухаються активно, лінійно або по колу великого радіусу, незалежно від швидкості.

**Непрогресивно-рухомі сперматозоїди** (NP, non-progressive motility) здійснюють рухи з відсутністю прогресії, тобто дискінетичні (плаваючі рухи, ледь рухомі джгутик або голівка, або коливання тільки джгутика).

**Нерухомі сперматозоїди** (IM, immotility) це ті, в яких повністю відсутня рухомість. Рухомість сперматозоїдів оцінюється при двократному їх підрахунку на 200 сперматозоїдів і визначається процент категорій рухомості. Детальна інструкція наведена в 5 виданні Керівництва ВООЗ. Мінімальні референтні значення (згідно 5 видання Керівництва ВООЗ): прогресивно-рухомі сперматозоїди — 32 %, загальна рухомість сперматозоїдів — 40 %.

**Можливі джерела помилок при підрахунку рухливості сперматозоїдів:**

- Недостатнє перемішування зразка.
- Підрахунок рухомості сперматозоїдів до того, як відбулося розрідження еякуляту.
- Значний проміжок часу між тим, як було підготовлено препарат та підрахунком сперматозоїдів (сперматозоїди швидко втрачають рухомість).
- Недопустима температура нагрівальної поверхні (висока температура викликає загибель сперматозоїдів).

- Підрахунок сперматозоїдів, що лежать біля краю покривного скла (сперматозоїди, що перебувають в межах 5 мм від краю покривного скла можуть бути нерухомі або мертві).
- Повільне проведення підрахунку (активно рухливі сперматозоїди зникають з поля підрахунку).
- Помилка в підрахунку відсотка, якщо підраховано число не кратне 100.
- Вплив чинників, що впливають на рухливість сперматозоїдів (температура, токсичні речовини).
- Багаторазове пікетування при високій в'язкості еякуляту може викликати механічне пошкодження сперматозоїдів.
- Втрата окулярної сітки для оцінки рухливості сперматозоїдів.
- Несправність мікроскопа та лабораторного лічильника.

### **Сперматозоїди мають фізіологічні коливання рухливості.**

Рухливість сперматозоїдів залежить від пори року та часу доби. Вважається, що восени відбувається зниження рухливості сперматозоїдів. При дослідженні коливань кількості прогресивно-рухомих сперматозоїдів було виявлено, що їх кількість збільшується в другій половині дня. Також була виявлена залежність рухливості сперматозоїдів від частоти еякуляції. У пацієнтів з оліго- та астенозооспермією при еякуляції кожні 4–6 годин було виявлено відносне збільшення кількості прогресивно-рухомих сперматозоїдів. (Класифікація показників еякуляту згідно 5-го видання Керівницт-ва ВООЗ (2010) наведена журналі «Лабораторної справи» (№ 1/2020).

Зниження процентного вмісту прогресивно-рухомих сперматозоїдів в еякуляті нижче мінімального референтного значення має назву астенозооспермія.

**Концентрація сперматозоїдів і їх загальна кількість** — параметри, що тісно пов'язані з процесами запліднення. Автори 5 видання Керівництва ВООЗ (2010) наголошують на тому, що терміни «загальна кількість сперматозоїдів» і «концентрація сперматозоїдів» не є синонімами. Концентрація сперматозоїдів відноситься до числа клітин на одиницю об'єму еякуляту. Загальне число сперматозоїдів є сумарним числом сперматозоїдів у всьому об'ємі еякуляту і його отримують шляхом множення концентрації сперматозоїдів (в 1 мл) на об'єм еякуляту.

Перед тим, як розпочинати підрахунок кількості сперматозоїдів згідно з рекомендацією ВООЗ (5 видання, 2010) необхідно провести попередню оцінку концентрації сперматозоїдів у нативному препараті. Відповідно до кількості сперматозоїдів в еякуляті необхідно визначитися зі ступенем розведення зразка (в 10–20–40 разів). Якщо число сперматозоїдів в кожному окремому полі зору значно коливається, це свідчить про негомогенність зразку. В такому разі необхідно ще раз перемішати еякулят та повторно провести підрахунок. При дослідженні концентрації сперматозоїдів для їх підрахунку використовують лічильні камери (Маклера, Горяєва).

Підрахунок кількості сперматозоїдів в камері Горяєва проводять після знерухомлення сперматозоїдів і розведення еякуляту розчином 5 % NaCl або розчином Барбогалло.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (5 видання, 2010) підрахунок проводять в 2-х камерах, а кінцевий результат представляє середню величину 2-х визначень. У камері Горяєва підраховують сперматозоїди в 5-ти великих квадратах, розташованих по діагоналі. Розрахунок виконують за формулою:

$$X = (A \times 10 \times 250 \times 1000) / 5 = A \times 500000 \text{ в } 1 \text{ млякуляту,}$$

де:

A — сума сперматозоїдів в 5 великих квадратах;

10 — ступінь розведення еякуляту;

250 — множник, який приводить результат до об'єму в 1 мкл;

1000 — мкл в 1 мл еякуляту;

5 — кількість великих квадратів в камері.

Загальну кількість сперматозоїдів в еякуляті розраховують множенням кількості сперматозоїдів в 1 мл на загальний об'єм еякуляту.

Мінімальні референтні значення (5 видання Керівництва, 2010):

концентрація сперматозоїдів в 1 мл еякуляту становить — 15 (10<sup>6</sup>/мл),

загальна кількість сперматозоїдів в усьому об'ємі еякуляту — 39 (10<sup>6</sup>).

**Можливі джерела помилок при підрахунку концентрації та загальної кількості сперматозоїдів:**

- Недостатнє перемішування зразка до розведення.
- Помилки при розведенні зразка.
- Порухення калібрування піпеток.
- Використання малого об'єму для розведення, що призводить до появи не репрезентативного розведення.
- Некоректне заповнення лічильної камери.
- Надмірно великий проміжок часу між перемішуванням еякуляту та взяттям аліквоти для розведення (сперматозоїди в еякуляті починають відразу ж осідати).
- Недотримання часового інтервалу між заповненням камери та початком процедури підрахунку (недостатньо часу для осідання сперматозоїдів в камері).
- Підрахунок занадто малої кількості сперматозоїдів.
- Математичні помилки в розрахунках.

Якщо не виявлено жодного сперматозоїда в нативному нерозведеному препараті, зразок слід центрифугувати для визначення наявності сперматозоїдів у всьому еякуляті. Термін азооспермія може бути використаний тільки, якщо жодного сперматозоїда не виявлено в осаді еякуляту після центрифугування.

Визначення морфології сперматозоїдів складається з наступних етапів: приготування мазка еякуляту на предметному склі, висушування мазка на повітрі, фіксація, забарвлення, аналіз 200 сперматозоїдів для визначення відсотка морфологічно нормальних сперматозоїдів. Детальний опис кожного етапу розібрано в 5 виданні Керівництва ВООЗ (2010) Також це видання має детальні схеми та мікрофотографії всіх видів патологічних форм сперматозоїдів. Метод підрахунку патологічних форм сперматозоїдів, рекомендований у 5 виданні Керівництва ВООЗ, полягає в простій класифікації «нормальний/аномальний сперматозоїд» з обов'язковим зазначенням місця патології у аномального сперматозоїда. Категоризація аномальних форм сперматозоїдів може бути використана для діагностичних та дослідницьких цілей та при необхідності можливо визначити та розрахувати відсоток сперматозоїдів з дефектами голівки, шийки та джгутика.

**Можливі джерела помилок при підрахунку морфології сперматозоїдів:**

- Суб'єктивні методи оцінки морфології сперматозоїдів.
- Недостатнє вивчення класифікаційної системи оцінки морфології сперматозоїдів.
- Неякісне приготування мазка (занадто тонкий або занадто товстий мазок).
- Неякісний метод забарвлення (наприклад, занадто світле чи темне забарвлення або забагато клітинного дебриса).
- Підрахунок не всіх сперматозоїдів в обраній області, відбір клітин для оцінки.
- Помилка при розрахунку.
- Несправність лабораторного лічильника.
- Мінімальні референтні значення нормальних форм сперматозоїдів (5 видання Керівництва, 2010) становлять 4 %.

Життєздатності сперматозоїдів важливо визначити, коли кількість прогресивно-рухомих сперматозоїдів складає менше 40 %. При клінічному дослідженні важливо знати, нерухомий сперматозоїд є живим чи мертвим. Процент мертвих сперматозоїдів не повинен перевищувати процент нерухомих сперматозоїдів, а кількість живих — повинна перевищувати кількість рухомих форм. Процент живих сперматозоїдів розраховують за відсутністю забарвлення або шляхом гіпотонічного їх набухання. Метод відсутності забарвлення заснований на тому принципі, що пошкоджені мембрани мертвих клітин пропускають фарбу. Дослідження на гіпоосмотичне набухання передбачає, що тільки живі клітини з інтактними мембранами набухають в гіпотонічних розчинах.

Життєздатність сперматозоїдів повинна бути визначена відразу після його розрідження, бажано через 30 хвилин, але не пізніше 1 години після еякуляції, для того щоб запобігти пошкодуючій дії коливань температури та дегідратації. Присутність великої кількості живих, але нерухомих сперматозоїдів може вказувати на структурні дефекти джгутика. А велика кількість нерухомих та мертвих сперматозоїдів (некрозооспермія) може свідчити про патологію епідидиміту.

Автори 5 видання Керівництва ВООЗ радять використовувати 2 варіанти суправітального забарвлення за Блюмом: 3 % розчином еозину та 10 % розчином еозин-нігрозину.

Для запобігання помилки готують 2 забарвлених препарати і оцінюють 200 сперматозоїдів в кожній аліквоті. Голівки живих сперматозоїдів не забарвлюються при обох варіантах забарвлення.

Голівки мертвих сперматозоїдів при забарвленні еозином — забарвлюються в помаранчево-рожевий колір, а при забарвленні еозин-нігрозином — в помаранчево-червоний колір. Необхідно звернути увагу на відмінність між червоними голівками (мертві сперматозоїди) та рожевими голівками (живі сперматозоїди), сперматозоїди зі слабким рожевим забарвленням вважаються живими. Якщо забарвлення відбулося частково в області шийки сперматозоїда, а решта голівки залишилася незабарвленою, вважається, що мембрана шийки частково пошкоджена, але такий сперматозоїд не відноситься до категорії мертвих та загальну мембрану не вважають зруйнованою.

Мінімальні референтні значення життєздатності (5 видання Керівництва, 2010): сперматозоїди з інтактною мембраною (живі) складають 58 %.

#### **Можливі джерела помилок при підрахунку життєздатності сперматозоїдів:**

- Невідповідний метод забарвлення (деякі методи створюють гіпоосмотичні умови, при яких сперматозоїди гинуть).
- Недозабарвлений зразок.
- Вплив негативних факторів на сперматозоїди до забарвлення, що спричиняє пошкодження їхньої мембрани та забарвлення.
- Занадто великий проміжок часу від отримання еякуляту до забарвлення.
- Регідратація сперматозоїдів сприяє проникненню фарби всередину сперматозоїдів.
- Переоцінка мертвих сперматозоїдів (наприклад, вважати мертвим сперматозоїд з голівкою, злегка забарвленою в рожевий колір).
- Багаторазове пікетування при високій в'язкості еякуляту до забарвлення може викликати механічне пошкодження сперматозоїдів.



- Вважати мертвими сперматозоїди із забарвленою шийкою (такі сперматозоїди відносяться до категорії «живі»).

Таким чином, наприкінці хочеться зазначити, що «Керівництво ВООЗ з дослідження та обробки еякуляту людини: П'яте видання/ WHO laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edition» — є документом, з дуже важливою інформацією, що дає можливість порівнювати результати дослідження еякуляту з референтними значеннями на рівні оновлених світових стандартів якості еякуляту та інтерпретації результатів. У повсякденній практиці проведення лабораторних досліджень еякуляту для спеціалістів стане найкращим використанням оновлених протоколів з виконання методів тестування та можливості інтерпретації результатів дослідження. Крім того, знову хочеться звернути увагу колег, що 5-е видання Керівництва представлено у легкому для використання форматі зі структурованим текстом. Документ налічує велику кількість рисунків, таблиць, схем, окремо виділених коментарів та приміток «важливо», що спрощують сприйняття та засвоєння інформації. Тому цей документ може стати хорошим інструментом у робочій практиці лабораторного спеціаліста, який виконує такий важливий вид діагностики, як спермограма.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ.

1. У вагітної з'явилися гнійні виділення з піхви з неприємним запахом, свербіж в ділянці піхви та зовнішніх статевих органів. Які додаткові методи дослідження допоможуть встановити правильний діагноз?

А. мазок на чистоту вагінальної флори, бактеріологічний посів вмісту піхви на поживне середовище;

Б. УЗД геніталій;

В. вимірювання базальної температури;

Г. визначення рівня гормонів в крові та сечі.

2. Хвора 25-ти років звернулася до лікаря зі скаргами на значні пінисті виділення із вагіни з неприємним запахом, печіння та свербіння в області геніталій. Хворіє протягом тижня. Статеве життя поза шлюбом. При огляді слизова оболонка вагіни гіперемійована, при дотику кровоточить. В ділянці зовнішнього отвору уретри та в піхві визначаються білі пінистого характеру. Який найбільш ймовірний діагноз?

А. Хламідіоз

Б. Гонорея

В. Трихомонадний кольпіт

Г. Кандидомікоз вагіни

Д. Бактеріальний вагіноз

3. Жінка 32-х років скаржиться на болі внизу живота, підвищення температури тіла до  $38,0^{\circ}\text{C}$ , гнійні виділення зі статевих шляхів. Захворіла 5 днів тому після випадкового статевих контакту. При огляді: в області вивідних протоків бартолінієвих залоз відмічається гіперемія. Бімануально: матка не збільшена, рухлива, чутлива при пальпації. Придатки з обох сторін збільшені, пастозні, різко болючі. Виділення гноєподібні, зеленуватого кольору, з неприємним запахом. Діагноз?

А. Кіста бартолінієвої залози

Б. Параметрит

В. Метроендометрит

Г. Гострий гонорейний аднексит

Д. Пельвіоперитоніт

4. Хвора 18-ти років скаржиться на болі внизу живота, підвищення температури тіла до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , гнійні виділення зі статевих шляхів. Гінекологічний статус: уретра інфільтрована, шийка матки гіперемійована,

набрякла, виділення рясні, гнійні. Матка нормальних розмірів, болюча при пальпації, придатки з обох боків тяжисті, болючі. Бактеріоскопія: грамнегативні диплококи внутрішньо-клітинно. Ваш діагноз?

- А. Свіжа гостра висхідна гонорея
- Б. Підгостра висхідна гонорея
- В. Хронічна гонорея
- Г. Трихомонадний кольпіт
- Д. Бактеріальний вагіноз

5. Хвору 28 років, яку через три доби після випадкового статевого акту доставили до гінекологічного відділення, непокоять болі внизу живота та при сечовипусканні, значні гнієподібні виділення з піхви, підвищення температури тіла до 37,8°C. Встановлено діагноз: гострий двосторонній аднексит. При додатковому обстеженні виявлено: в мазках з уретри та піхви лейкоцити на все поле зору; диплококи, які розташовані внутрішньо- та позаклітинно. Якої етіології гострий аднексит у хворої?

- А. Трихомонадної
- Б. Колі-бацилярної
- В. Хламідійної
- Г. Гонорейної
- Д. Стафілокової

6. В яких з зазначених відділів жіночих статевих органів не розвивається запальний процес гонорейної етіології?

- А. Цервікальний канал
- Б. Піхва
- В. Бартолінієва залоза
- Г. Матка
- Д. Маткові труби

7. Діагностика бактеріального вагінозу базується на основі всіх нижче перерахованих ознак, окрім:

- А. Наявності ключових клітин
- Б. Підвищення рН піхвового вмісту
- В. Позитивного амінітесту виділень
- Г. Наявності патогенних збудників
- Д. Скарг на значні виділення з піхви з неприємним запахом

8. Наявність у мазку паличок Додерлейна у великій кількості, епітеліальних клітин та кисле середовище відповідають якому ступеню чистоти піхви?

- А. I

- Б. II
- В. III
- Г. IV

9. Наявність у мазку помірної кількості паличок Додерлейна, епітеліальних клітин, поодиноких лейкоцитів та слабо кисле середовище відповідають якому ступеню чистоти піхви?

- А. II
- Б. I
- В. III
- Г. IV

10. Наявність у мазку великої кількості лейкоцитів та специфічного збудника відповідають якому ступеню чистоти піхви?

- А. I
- Б. II
- В. III
- Г. IV

11. Фіксація та фарбування препаратів використовують для вивчення:

- А. Ступеня чистоти піхви
- Б. Виявлення трихомонад
- В. Виявлення гонококів
- Г. Всі перераховані варіанти
- Д. Правильна відповідь відсутня

12. За методом Грама фарбують мазки для виявлення:

- А Сперматозоїдів
- Б. Трихомонад
- В. Гонококів
- Г. Всі перераховані варіанти
- Д. Правильна відповідь відсутня

13. Грушовидну форму в мікропрепараті мають:

- А. Гонококи
- Б. Лейкоцити
- В. Еритроцити
- Г. Трихомонади
- Д. Правильна відповідь відсутня

14. Форму коків в мікропрепараті мають:

- А. Гонококи
- Б. Лейкоцити
- В. Еритроцити

- Г. Трихомонади
- Д. Правильна відповідь відсутня
15. У хворой М., 45 років свербіж та печіння в піхві, творожні виділення з статевих шляхів. Яке дослідження найбільш інформативне для уточнення діагнозу?
- А. Серологічне дослідження
- Б. Мікробіологічне дослідження
- В. Тести функціональної діагностики
- Г. Цитологічне дослідження
- Д. Правильна відповідь відсутня
16. У жінки 42 р. скарги на густі, з неприємним запахом, виділення з піхви. При цитологічному дослідженні вагінальних мазків, всі поля зору густо вкриті грамнегативною і грам варіабельною коковою і кокобацилярною флорою яка нашаровується на поверхневі клітини. Такі клітини укрупнені і носять назву «ключові». Лейкоцити і лактобактерії відсутні. Визначте правильний варіант відповіді.
- А. Неспецифічний вагініт
- Б. Зміни характерні для ураження хламідійною інфекцією
- В. Бактеріальний вагіноз
- Г. Зміни характерні для ураження вірусом простого герпесу
17. Жінка 45 років скаржиться на значні виділення зі статевих органів біло – сірого кольору з неприємним запахом особливо після статевого акту. В препараті з піхви виявлені клітини плаского епітелію, переважно проміжного шару, кокова флора в значній кількості. Лейкоцити – невелика кількість в полі зору. Виявлені «ключові» клітини. Який найбільш ймовірний діагноз відповідає даній цитологічній картині?
- А. Герпетиний вагініт
- Б. Кандидозний вагініт
- В. Хламідійний вагініт
- Г. Бактеріальний вагіноз
- Д. Трихомоніазний вагініт
18. Хвора В. з діагнозом вагінальний трихомоніаз закінчила курс лікування. Що є критерієм одужання хворої на трихомоніаз при отриманні результатів лабораторного дослідження?
- А. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні під час лікування
- Б. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом тижня після закінчення лікування

- В. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом 1 – 2 місяців після закінчення лікування
- Г. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом 3 – 4 місяців після закінчення лікування
- Д. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом 6 місяців після закінчення лікування
19. При огляді хворої зі скаргами на невелику кількість виділень гнійного характеру, різні, відчуття печії, свербіж, було висунуто підозру на венеричне захворювання – гонорею.
- Назвіть «золотий стандарт» в лабораторному дослідженні, що застосовується для діагностики гонореї?
- А. Біохімічне дослідження
- Б. ПЦР
- В. РНГА
- Г. РНІФ
- Д. Бактеріоскопічне дослідження
20. До гінеколога звернулася жінка 32 років, яка живе безладним статевим життям зі скаргами на дизуричні явища, свербіж і печіння в піхві, гноєвиднівершко подібні виділення з церві кального каналу. В мазку присутні грам негативні коки бобовидної форми, розташовані парами всередині і позаклітинно. Про яке захворювання йде мова?
- А. Трихомоніаз
- Б. Гонорея
- В. Вагінальний кандідоз
- Г. Сифіліс
- Д. Немає правильної відповіді
21. Фіксація та фарбування препаратів використовують для вивчення:
- А. Ступеня чистоти піхви
- Б. Виявлення трихомонад
- В. Виявлення гонококів
- Г. Всі перераховані варіанти
- Д. Правильна відповідь відсутня
22. За методом Грама фарбують мазки для виявлення:
- А Сперматозоїдів
- Б. Трихомонад
- В. Гонококів
- Г. Всі перераховані варіанти
- Д. Правильна відповідь відсутня

23. Грушовидну форму в мікропрепараті мають:
- А. Гонококи
  - Б. Лейкоцити
  - В. Еритроцити
  - Г. Трихомонади
  - Д. Правильна відповідь відсутня
24. Форму коків в мікропрепараті мають:
- А. Гонококи
  - Б. Лейкоцити
  - В. Еритроцити
  - Г. Трихомонади
  - Д. Правильна відповідь відсутня
25. У хворої М., 45 років свербіж та печіння в піхві, творожні виділення з статевих шляхів. Яке дослідження найбільш інформативне для уточнення діагнозу?
- А. Серологічне дослідження
  - Б. Мікробіологічне дослідження
  - В. Тести функціональної діагностики
  - Г. Цитологічне дослідження
  - Д. Правильна відповідь відсутня
26. У жінки 42 р. скарги на густі, з неприємним запахом, виділення з піхви. При цитологічному дослідженні вагінальних мазків, всі поля зору густо вкриті грамнегативною і грам варіабельною коковою і коко бацилярною флорою яка нашаровується на поверхневі клітини. Такі клітини укрупнені і носять назву «ключові». Лейкоцити і лактобактерії відсутні. Визначте правильний варіант відповіді.
- А. Неспецифічний вагініт
  - Б. Зміни характерні для ураження хламідійною інфекцією
  - В. Бактеріальний вагіноз
  - Г. Зміни характерні для ураження вірусом простого герпесу
27. Жінка 45 років скаржиться на значні виділення зі статевих органів біло – сірого кольору з неприємним запахом особливо після статевого акту. В препараті з піхви виявлені клітини плаского епітелію, переважно проміжного шару, кокова флора в значній кількості. Лейкоцити – невелика кількість в полі зору. Виявлені «ключові» клітини. Який найбільш ймовірний діагноз відповідає даній цитологічній картині?
- А. Герпетичний вагініт

- Б. Кандидозний вагініт
- В. Хламідійний вагініт
- Г. Бактеріальний вагіноз
- Д. Трихомоніазний вагініт

28. Хвора В. з діагнозом вагінальний трихомоніаз закінчила курс лікування. Що є критерієм одужання хворої на трихомоніаз при отриманні результатів лабораторного дослідження?

- А. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні під час лікування
- Б. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом тижня після закінчення лікування
- В. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом 1 – 2 місяців після закінчення лікування
- Г. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом 3 – 4 місяців після закінчення лікування
- Д. Відсутність трихомонад при лабораторному дослідженні протягом 6 місяців після закінчення лікування

29. При огляді хворої зі скаргами на невелику кількість виділень гнійного характеру, різні, відчуття печії, свербіж, було висунуто підозру на венеричне захворювання – гонорею.

Назвіть «золотий стандарт» в лабораторному дослідженні, що застосовується для діагностики гонореї?

- А. Біохімічне дослідження
- Б. ПЦР
- В. РНГА
- Г. РНІФ
- Д. Бактеріоскопічне дослідження

30. До гінеколога звернулась жінка 32 років, яка живе безладним статевим життям зі скаргами на дизуричні явища, свербіж і печіння в піхві, гноєвиднівершко подібні виділення з церві кального каналу. В мазку присутні грам негативні коки бобовидної форми, розташовані парами всередині і позаклітинно. Про яке захворювання йде мова?

- А. Трихомоніаз
- Б. Гонорея
- В. Вагінальний кандидоз
- Г. Сифіліс
- Д. Немає правильної відповіді



31. "Визначте фазу менструального циклу за такою цитограмою вагінального мазка: виявлені проміжні і поверхневі клітини, розташовані роздільно, фон мазка прояснений, велика кількість паличок Дедерлейна, лейкоцити відсутні. ІС=0/86/14

- А. Рання лютеїнова
- Б. Середня фолікулінова
- В. Рання фолікулінова
- Г. Пізня лютеїнова

32: "Визначте фазу менструального циклу за такою цитограмою вагінального мазка: фон темний, проміжні клітини без чітких контурів, розташовані пластами, цитоплазма інтенсивно базофільна, багато лейкоцитів, детрит, ЕІ=4%, КІ=10%"

- А. Пізня фолікулінова
- Б. Середня лютеїнова
- В. Середня фолікулінова
- Г. Пізня лютеїнова

33: "Визначте тип мазка у жінки в постменопаузі за такою цитограмою: переважають поверхневі клітини, що розташовуються роздільно, КІ і ЕІ 50%, фон мазка світлий, лейкоцити поодинокі, палички Дедерлейна?"

- А. Цитолітичний мазок
- Б. Мазок змішаного типу
- В. Мазок проліферативного типу
- Г. Андроґенний мазок

34: "Визначте тип мазка за такою цитограмою: основну масу клітин складають парабазальні, велика кількість лейкоцитів, палички Дедерлейна відсутні. Проміжних клітин 25%"

- А. Андроґенний мазок
- Б. Змішаний мазок
- В. Мазок атрофічного типу
- Г. Цитолітичний мазок

35: "Визначте тип мазка за такою цитограмою: усі види клітин вагінального епітелію, невелика кількість лейкоцитів. Палички Дедерлейна поодинокі"

- А. Мазок змішаного типу
- Б. Мазок проліферативного типу
- В. Мазок андроґенного типу
- Г. Мазок атрофічного типу

**36:** "У яких випадках дослідник не виявляє бліду спірохету в матеріалі із сифілітичних уражень (первинна сифілома, ерозована папула, широкі кондиломи?)"

- А. При наявності t0 у хворого
- Б. При лікарській терапії
- В. При неправильній мікроскопії
- Г. При неправильному взятті матеріалу для дослідження

**37:** "Яка звичайна тривалість інкубаційного періоду при сифілісі?"

- А. 5 - 6 років
- Б. 1 - 5 днів
- В. 70 - 120 днів
- Г. 21 - 40 днів

**38:** "Через який проміжок часу при сифілісі серологічні реакції стають позитивними?"

- А. Через 3 тижні з моменту появи твердого шанкеру
- Б. У перші 2 - 3 тижні захворювання
- В. У перші 2 тижні захворювання

**39:** "При яких захворюваннях, крім сифілісу, може відзначатися позитивна реакція Вассермана?"

- А. При затяжному септичному ендокардиті
- Б. При червоному вовчаку, лепрі
- В. При малярії, особливо під час нападу
- Г. При гострих респіраторних вірусних інфекціях

**40:** "Які стани можуть сприяти переходові негативної реакції Вассермана в позитивну?"

- А. Менструальний період, відразу після пологів (протягом 3-4-х діб)
- Б. Прийняття алкоголю
- С. Субфібрильна t0
- Д. Аскаридоз

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### *Основна:*

1. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. проф. М. А. Базарновой, проф. В. Т. Морозовой. Киев : «Вища школа», 1988.
2. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 1984. – 452 с.
3. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. для студ. та інтернів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Б. Д. Луцик [та ін.] ; за ред. Б. Д. Луцика. - 2-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 288 с.
4. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / Л.П. Аксененко, З.С. Баркаган, З.П. Гетте та ін. ; за ред. М.А. Базарнової, З.П. Гетте. - Київ : Вища шк., 1994. - 423 с.
5. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / В.Г. Денисюк, І.М. Гамджа, Я.І. Виговська та ін.; за ред. В.Г. Денисюка. - Київ : Здоров'я, 1994. - 423 с.
6. Клинические лабораторные методы исследования: Учебное пособие /Зупанец И.А., Мисюрева С.В., Бездетко Н.В., и др.; Под ред. И.А. Зупанца – Х.: Прапор, Изд-во НФАУ, 2000. – 176 с.
7. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Л.Є. Лаповець, Г.Б. Лебедь, О.О. Ястремська та ін.; за ред. Л.Є. Лаповець. — К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 472 с.
8. Клінічна лабораторна діагностика: Навч.посібник для мед. ВНЗ – 2-ге видання. Рекомендовано МОЗ / Луцик Б.Д., Лаповець Л.Є. та ін.; за ред. Б.Д. Луцика – К., 2018. – 288 с.
9. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1-2. Учеб. Пособие / М.А. Базарнова, А.И. Воробьев, З.С. Баркаган и др.; Под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьева. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Вища школа, 1991. – 615 с.

### *Додаткова:*

1. Клінічні лабораторні дослідження : підручник / Т.І. Бойко. — 2-е вид., переробл. і допов. — К. : ВСВ “Медицина”, 2015. —352 с.
2. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Л.Є. Лаповець, Г.Б. Лебедь, О.О. Ястремська та ін. - ВСВ «Медицина», 2019. – 472 с.
3. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / Під ред. Денисюка В.Г. / К.: Вища школа, 1994. - 423 с.
4. Дослідження еякуляту в діагностиці чоловічого непліддя. Навчальний посібник. Гриф МОН./101 стор./ 2010/Київ Авіст