

В сироватці крові потомства щурів виявлені диспротеїнемія, гіперліпідемія (підвищення рівнів ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ), гіпоглікемія та підвищення рівня КТ. Біохімічне дослідження гомогенату печінки потомства виявило ознаки порушення секреції та зворотного захоплення ліпідів, які проявлялися збільшенням кількості ХЛ, накопиченням ТГ і НЕЖК, а також зниженням рівня ФЛ, що є фактором ризику розвитку жирового гепатозу і цирозу печінки.

**Ключові слова:** печінка, морфологія, гомогенат, сироватка крові, гіпопротеїнове харчування, вагітність.

### ВЛИЯНИЕ НИЗКОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ИХ ПОТОМСТВА

**Кузнецова М. А.**

**Резюме.** Изучено морфофункциональное состояние печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности низкокалорийное питание с дефицитом белков. Выявлено, что низкокалорийное питание самок крыс во время беременности оказывает значительное влияние на морфологию печени их потомства в виде выраженной дискомплексации балочно-радиарного строения, повышения СПИ за счет повышения стромального и снижения паренхиматозного компонентов печени и снижения уровня экспрессии эндотелиальной синтазы.

В сыворотке крови потомства крыс выявлены диспротеинемия, гиперлипидемия (повышение уровней ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ), гипогликемия и повышение уровня КТ. Биохимическое исследование гомогената печени выявило признаки нарушения секреции и обратного захвата липидов, проявившихся повышением количества ХЛ, накоплением ТГ и НЭЖК и снижением уровня ФЛ, что является фактором риска развития жирового гепатоза и цирроза печени.

**Ключевые слова:** печень, морфология, гомогенат, сыворотка крови, гипобелковое питание, беременность.

### INFLUENCE OF LOW-PROTEIN DIET IN PREGNANT RATS ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN THEIR OFFSPRING

**Kuznetsova M. O.**

**Abstract.** Hepatic disorders rank among leading diseases in the structure of morbidity and mortality of population in Ukraine. One of the main factors of liver damage is improper nutrition regimen with protein and carbohydrate deficiency. Data of scientific studies of hyponutrition's influence on morphofunctional state of the liver in rats' offspring are rather insufficient and often contradictory.

The aim of the work was to study morphofunctional state of the liver in rats' offspring born of females on low-protein diet with carbohydrate deficiency during their pregnancy.

Morphofunctional state of the liver in rats' offspring born of females on low-protein diet with carbohydrate deficiency during their pregnancy has been studied. In order to determine morphofunctional state of the liver, a complex of morphometrical and immune histochemical examinations of liver tissues, as well as biochemical studies of blood serum and liver homogenate have been carried out.

It is determined that low-calorie diet in rats during pregnancy has a significant influence on liver morphology in their offspring in the form of marked discomplexation of radial lobular structure, increased splenoportal index due to increased stromal and decreased parenchymal liver components, as well as decreased expression of endothelial synthase. Dysproteinemia, hyperlipidemia (increased levels of cholesterol, LDL, VLDL, and TG), hypoglycemia and increased calcitonin were determined in rat offspring serum. A biochemical study of liver homogenate determined signs of disturbed secretion and lipid reuptake manifested as increased cholesterol, accumulation of TG and unesterified fatty acids, as well as decreased level of phospholipids, which is a risk factor for development of liver steatosis and liver cirrhosis.

**Key words:** liver, morphology, homogenate, blood serum, low-protein diet, pregnancy.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 24.09.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-156-161

УДК 621.43:612.616.2:613.646

**Ломейко О. О.**

### КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ПРИ ЧОЛОВІЧОМУ БЕЗПЛІДДІ В УМОВАХ ШКІДЛИВИХ ПРОФЕСІЙНИХ ЧИННИКІВ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

[elena.bogomaz1009@gmail.com](mailto:elena.bogomaz1009@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету НДР та № її держреєстрації, від якої іде стаття: «Нейро-імуно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності

від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру» (№ держреєстрації 0114U001395).

**Вступ.** Чоловіче безпліддя в 50,0% випадків є причиною інфертильності в шлюбі і на даний момент є великою медичною та соціальною проблемою [1]. Нажаль, в даний час можливості терапії чоловічого безпліддя, обумовленого патологічними змінами

спермограми є обмеженими, тому залишаються актуальною проблемою андрології.

З одного боку, несприятливий вплив екологічних факторів може зумовлювати розвиток ендокринних порушень [2,3]. Зокрема, репродуктивні порушення складають основу клінічних проявів синдрому гіперпролактинемії. З іншої сторони, частим клініко-біохімічним синдромом, який може несприятливо впливати на функції багатьох органів і систем організму, а також знижувати якість життя є дефіцит тестостерону [4,5].

Також, розглядаючи патогенез інфертильних порушень у чоловіків, що працюють в умовах шкідливих виробничих факторів (фізичних, хімічних, стресових), слід сказати, що спільною ланкою репродуктивної патології є гіперпродукція активних форм кисню (АФК) [6,7].

Відомо, що протективним ефектом наділені ряд вітамінів, мікроелементів, амінокислот, ферментів, коферментів, жирних кислот, а також деякі рослинні препарати комбінованого складу [8]. Список апробованих антиоксидантів включає декілька десятків найменувань. Незважаючи на те, що багато авторів доповідають про виражені захисні властивості антиоксидантних сполук, клінічна доцільність їх використання викликає сумніви з точки зору доказовості, що, в даному випадку базується на збільшенні частоти настання вагітності та народженні живої дитини.

Зокрема, L-карнітин відноситься до числа найбільш ефективних, за літературними даними, засобів для нормалізації окисного статусу еякуляту [9]. Проте, концепція відновного стресу сперматозоїдів практично не висвітлена, є лише поодинокі згадки про гіпотетичну можливість його виникнення [10].

За даними інших досліджень, універсальна захисна дія, встановлена для L-карнітину, сприяла суттєвому обмеженню пошкодження макромолекул еякуляту при окислювальному стресі [9]. Тобто, антиоксидантна терапія може сприяти нормалізації показників спермограми. У Кокранівському огляді 48 рандомізованих контрольованих досліджень виявлено 10% рівень настання вагітності на тлі антиоксидантної терапії [11,12]. Як бачимо, антиоксидантна терапія може призводити до зворотного ефекту внаслідок виснаження фізіологічних рівнів активних форм кисню і трансформації оксидативного стресу у відновлювальний.

Таким чином, питання щодо ефективності антиоксидантної терапії при чоловічій інфертильності в умовах несприятливих екологічних факторів потребує додаткового вивчення.

Тому **метою** даного дослідження було вивчити можливості диференційованої корекції порушень сперматогенезу, запропонувати заходи щодо зниження впливу несприятливого впливу екологічних факторів на організм.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для досягнення даної мети на базі кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного університету та комунальної установи «Обласний медичний центр репродукції людини» було обстежено та проліковано 187 чоловіків, що звернулись з приводу порушення фертильної функції. Середній вік становив 33,58±6,41 років (22-48 років). З них, у 58 хворих професійна діяльність була пов'язана з надмірним

впливом стресових факторів, 48 чоловіків працювали в сфері сільського господарства та мали контакт з сільськогосподарськими добривами та отрутохімікатами, професійна діяльність з впливом низьких температур була зареєстрована у 43 пацієнтів, впливом високих температур – у 38 чоловік.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне та біохімічне обстеження. Визначення пролактину, здійснювалося імуноферментним методом на приладі «ADVIA Centaur XP» із застосуванням реактивів фірми «Siemens». В усіх пацієнтів даної групи проведено комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію з метою виключення наявності аденом гіпофіза.

Базисна терапія передбачала призначення протизапальної та, за потреби, антибактеріальної терапії, а також фізіотерапевтичне лікування, масаж простати та інсталяції уретри. Пацієнти, які мали виражені гормональні порушення та потребували замісної або супресивної терапії в даний етап дослідження не включалися. На фоні базисної терапії призначалось комплексне лікування антиоксидантами з вмістом L-карнітину (призначався препарат «Профертил», Ленус-Фарма, Австрія з вмістом L-карнітину, а також, додатково, глутатіону, та коензиму Q10, вітаміну E, фолієвої кислоти, цинку, селена).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладним програм STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді  $M \pm m$ , де M – середнє, m – стандартне відхилення. Достовірність різниці визначали за допомогою парного критерію Ст'юдента для параметричних даних. Вірогідність різниці частотного розподілу визначали за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Фішера. При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що застосування комплексу L-карнітину у чоловіків, що працюють в умовах низьких температур вірогідно не впливало на вміст лютеїнізуючого гормону, пролактину та загального тестостерону, проте сприяло приросту вільного тестостерону на 19,4% ( $p < 0,05$ ), зниженню вмісту естрадіолу на 17,8% ( $p < 0,05$ ) та підвищенню T/E співвідношення на 40,8% ( $p < 0,05$ ), **табл. 1.**

Подібну закономірність виявлено в динаміці лікування L-карнітином в групі хворих, які піддані тривалому впливу високих температур. Проте, в цій групі не було виявлено достовірного впливу на рівень вільного тестостерону ( $p > 0,05$ ), а вірогідні зміни тестостероново-естрогенового співвідношення (підвищення на 19,3%,  $p < 0,05$ ) встановлені за рахунок вірогідного зниження вмісту естрогену (на 14,6%,  $p < 0,05$ ), **табл. 2.**

**Таблиця 1.**

**Динаміка рівня гормонів у чоловіків, що працюють в умовах несприятливих фізичних виробничих факторів (низькі температури) на фоні антиоксидантної терапії**

Показник	До лікування	Після лікування	p
Лютеїнізуючий гормон, мЕд/мл	3,92±1,72	3,58±1,08	>0,05
Пролактін, мЕд/мл	235,4±132,4	235,8±128,9	>0,05
Загальний тестостерон, нмоль/л	22,2±10,1	23,8±4,32	>0,05
Вільний тестостерон, нмоль/л	10,8±3,12	12,9±2,11	<0,05
Естрадіол, нмоль/л	0,218±0,09	0,185±0,08	<0,05
T/E	49,5±5,89	69,7±8,92	<0,05

**Примітка:** p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування; T/E – співвідношення тестостерон/естрадіол.

## Динаміка рівня гормонів у чоловіків, що працюють в умовах несприятливих фізичних виробничих факторів (високої температури) на фоні антиоксидантної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
Лютеїнізуючий гормон, мЕд/мл	5,01±2,15	4,82±1,82	>0,05
Пролактін, мЕд/мл	212,8±112,8	218,9±56,6	>0,05
Загальний тестостерон, нмоль/л	20,7±9,12	22,5±5,34	>0,05
Вільний тестостерон, нмоль/л	11,8±6,11	12,3±3,52	>0,05
Естрадіол, нмоль/л	0,243±0,07	0,212±0,08	<0,05
T/E	48,6±7,81	58,0±6,97	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування; T/E – співвідношення тестостерон/естрадіол.

## Динаміка рівня гормонів у чоловіків, що працюють в умовах стресу на фоні антиоксидантної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
Лютеїнізуючий гормон, мЕд/мл	3,75±1,79	3,62±0,95	>0,05
Пролактін, мЕд/мл	223,8±78,9	234,7±56,5	>0,05
Загальний тестостерон, нмоль/л	16,2±6,02	20,8±3,82	<0,05
Вільний тестостерон, нмоль/л	8,7±3,21	10,7±1,56	<0,05
Естрадіол, нмоль/л	0,239±0,09	0,192±0,06	<0,05
T/E	36,4±6,74	55,7±7,89	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування; T/E – співвідношення тестостерон/естрадіол.

## Динаміка рівня гормонів у чоловіків, що працюють в умовах контакту з добривами та отрутохімікатами на фоні антиоксидантної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
Лютеїнізуючий гормон, мЕд/мл	4,41±1,89	3,76±1,05	>0,05
Пролактін, мЕд/мл	265,7±82,9	245,4±48,4	>0,05
Загальний тестостерон, нмоль/л	15,8±4,12	19,5±5,12	<0,05
Вільний тестостерон, нмоль/л	8,41±2,11	11,4±1,75	<0,05
Естрадіол, нмоль/л	0,269±0,08	0,207±0,06	<0,05
T/E	31,3±7,92	55,1±12,3	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування; T/E – співвідношення тестостерон/естрадіол.

## Зміни кількісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах низьких температур на фоні антиоксидантної терапії (10<sup>6</sup>)

	До лікування	Після лікування	p
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 <sup>6</sup>	35,2±5,67	36,3±4,87	>0,05
Кількість сперматозоїдів на 1 мл еякуляту, 10 <sup>6</sup>	17,8±4,65	24,0±4,79	<0,05
З поступальним та непоступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	30,9±7,81	32,8±4,81	>0,05
З поступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	26,6±5,67	30,7±3,82	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Ефективність антиоксидантної терапії встановлено щодо гормонального статусу чоловіків, які працюють в умовах стресу. В даній групі виявлено вплив на рівень периферичних гормонів, що регулюють стан чоловічої фертильності – тестостерону зв'язаного (приріст на 28,4%, p<0,05) та вільного (на 22,9%, p<0,05), естрадіолу (зниження на 24,4%, p<0,05) та, відповідно, коефіцієнту T/E (приріст на 53,0%, p<0,05), **табл. 3.**

При контакті з добривами та отрутохімікатами у чоловіків з інфертильністю встановлено позитивний вплив на рівень тестостерону (приріст зв'язаного на

**Таблиця 2.** 23,4%, вільного – на 35,6%, p<0,05) та T/E співвідношення (приріст на 76,0%, p<0,05) за рахунок зниження вмісту естрогену на 30,0% (p<0,05), **табл. 4.**

При аналізі кількісних показників спермограми у чоловіків з інфертильністю в умовах шкідливих виробничих факторів були отримані результати, представлені в **таблицях 5-8.**

Слід відмітити, що відповідь на комплексне лікування з включенням антиоксидантів була неоднорідною, залежно від попереднього впливу шкідливих виробничих факторів.

### Таблиця 3.

Так, у пацієнтів, які тривалий час працюють в умовах низьких температур, відмічено як збільшення кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту (на 34,8%, p<0,05), так і числа рухливих сперматозоїдів (на 6,1%, p>0,05), в першу чергу за рахунок сперматозоїдів з поступальним рухом (на 15,4%, p<0,05), **табл. 5.**

В умовах інфертильності, що діагностована у чоловіків в умовах роботи при високих температурах на тлі застосування комплексної терапії із включенням антиоксидантів, виявлено приріст загальної кількості сперматозоїдів (на 17,6%, p<0,05) та кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту (на 99,2%, p<0,05), а також числа рухливих сперматозоїдів за рахунок числа клітин з поступальним рухом (на 13,1%, p<0,05), **табл. 6.**

Зважаючи, що основним вразливим параметром в умовах стресу було зниження кількості сперматозоїдів з поступальним рухом, додаткове призначення антиоксидантної терапії сприяло збільшенню даного показника (на 59,1%, p<0,05), **табл. 7.**

Значну ефективність комплексного лікування чоловічого безпліддя з включенням антиоксидантів встановлено в групі, що підлягала впливу несприятливого впливу хімічних факторів (добрива та отрутохімікати). Встановлено вірогідні зміни всіх кількісних показників спермограми: приріст загальної кількості сперматозоїдів (на 14,2%, p<0,05) та кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту (на 23,2%, p<0,05), а також числа клітин з поступальним та непоступальним рухом (на 11,9%, p<0,05), включаючи вміст сперматозоїдів з поступальним рухом (на 26,8%, p<0,05), **табл. 8.**

Сумарні результати відносно якісних та кількісних критеріїв інфертильності наведені на **рис.**

Як бачимо, стосовно загальної кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту ефективність комплексної терапії становила 72,2%, кількості живих сперматозоїдів – 73,98%, кількості рухливих сперматозоїдів – 75,9%, сперматозоїдів з поступальним рухом більше 32,0% – 81,8%, **рис.**

За якісними критеріями інфертильності загальна ефективність антиоксидантної терапії за критерієм Крюгера складала 84,5%, впливом на патозооспермію – 81,2%, впливом на фрагментацію ДНК – 78,0%, патологію голівок – 68,9%, патологію акросоми – 71,1%, патологію джгутика – 74,3%.

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна зробити наступні **ВИСНОВКИ**:

1. Застосування комплексу L-карнітину у чоловіків, що працюють в умовах низьких температур сприяє приросту вільного тестостерону ( $p < 0,05$ ), зниженню вмісту естрадіолу ( $p < 0,05$ ) та підвищенню Т/Е співвідношення ( $p < 0,05$ ); в групі хворих, які піддані тривалому впливу високих температур виявлено вірогідні зміни тестостероново-естрогенового співвідношення ( $p < 0,05$ ) за рахунок вірогідного зниження вмісту естрогену ( $p < 0,05$ ).

2. У чоловіків, які працюють в умовах стресу, виявлено вплив на підвищення рівня тестостерону зв'язаного ( $p < 0,05$ ) та вільного ( $p < 0,05$ ), естрадіолу ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнту Т/Е ( $p < 0,05$ ).

3. При контакті з добривами та отрутохімікатами у чоловіків з інфертильністю встановлено вірогідне підвищення тестостерону - зв'язаного ( $p < 0,05$ ) та вільного ( $p < 0,05$ ), а також Т/Е співвідношення ( $p < 0,05$ ) за рахунок зниження вмісту естрогену на 30,0% ( $p < 0,05$ ).

4. За кількісними показниками спермограми відносно загальної кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту ефективність комплексної терапії становила 72,2%, кількості живих сперматозоїдів – 73,98%, кількості рухливих сперматозоїдів – 75,9%, сперматозоїдів з поступальним рухом більше 32,0% - 81,8%.

5. Відповідь на комплексне лікування з включенням антиоксидантів при різних професійних шкідливостях є неоднорідною: у пацієнтів, які тривалий час працюють в умовах низьких температур, відмічено збільшення кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту ( $p < 0,05$ ), числа сперматозоїдів з поступальним рухом ( $p < 0,05$ ); в умовах роботи при високих температурах виявлено приріст загальної кількості сперматозоїдів ( $p < 0,05$ ), кількості

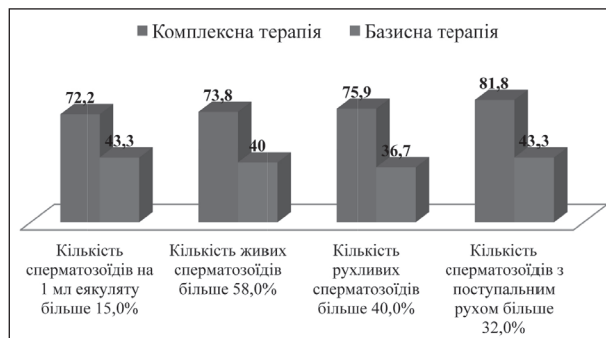


Рис. Сумарні результати покращення кількісних критеріїв інфертильності (ВООЗ) на фоні комплексного лікування з включенням антиоксидантної терапії.

Таблиця 6.

**Зміни кількісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах високих температур на фоні антиоксидантної терапії (10<sup>6</sup>)**

	До лікування	Після лікування	p
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 <sup>6</sup>	29,0±4,54	34,1±6,12	<0,05
Кількість сперматозоїдів на 1 мл еякуляту, 10 <sup>6</sup>	12,1±2,87	24,0±6,12	<0,05
З поступальним та непоступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	37,7±8,19	39,2±3,67	>0,05
З поступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	30,5±7,82	34,5±4,51	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Таблиця 7.

**Зміни кількісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах стресу на фоні антиоксидантної терапії (10<sup>6</sup>)**

	До лікування	Після лікування	p
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 <sup>6</sup>	40,4±4,12	41,0±4,98	>0,05
Кількість сперматозоїдів на 1 мл еякуляту, 10 <sup>6</sup>	31,5±6,15	33,5±5,56	>0,05
З поступальним та непоступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	40,7±8,56	42,6±8,76	>0,05
З поступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	22,5±5,12	35,8±5,67	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Таблиця 8.

**Зміни кількісних показників спермограми у чоловіків, що працюють в умовах контакту з добривами та отрутохімікатами на фоні антиоксидантної терапії (10<sup>6</sup>)**

	До лікування	Після лікування	p
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 <sup>6</sup>	34,4±5,51	39,3±4,78	<0,05
Кількість сперматозоїдів на 1 мл еякуляту, 10 <sup>6</sup>	26,3±4,95	32,4±4,78	<0,05
З поступальним та непоступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	33,5±4,78	37,5±3,78	<0,05
З поступальним рухом, 10 <sup>6</sup>	24,8±6,11	31,9±5,45	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

сперматозоїдів на 1 мл еякуляту ( $p < 0,05$ ), числа рухливих сперматозоїдів ( $p < 0,05$ ); в умовах стресу призначення антиоксидантної терапії сприяло збільшенню кількості сперматозоїдів з поступальним рухом (на 59,1%,  $p < 0,05$ ); умовах контакту з добривами та отрутохімікатами встановлено приріст загальної кількості сперматозоїдів ( $p < 0,05$ ) та кількості сперматозоїдів на 1 мл еякуляту (на 23,2%,  $p < 0,05$ ), числа рухливих клітин ( $p < 0,05$ ), включаючи вміст сперматозоїдів з поступальним рухом ( $p < 0,05$ ).

6. За якісними критеріями інфертильності загальна ефективність антиоксидантної терапії за критерієм Крюгера складала 84,5%, впливом на патозооспермію – 81,2%, впливом на фрагментацію ДНК – 78,0%, патологію голівок – 68,9%, патологію акросоми – 71,1%, патологію джгутика – 74,3%.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальших досліджень є аналіз частоти настання вагітності та народження дитини від чоловіків, що проліковані комплексною терапією із застосуванням L-карнітину.

## Література

1. Singh K, Jaiswal D. Human Male infertility: A Complex Multifactorial Phenotype. *Reproductive Sciences*. 2011;18:418-25.
2. Feldman HA. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:589-98.
3. Semina SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr. Rev.* 1998;19:521-39.
4. Coradi PF, Coradi RB, Greene LW. Physiology of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Urol Clin North Am.* 2016;43(2):151-62.
5. Fernández-Miró M, Chilleón JJ, Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clin.* 2016;146(2):69-73.
6. Aitken RJ, De Iuliis GN, Gibb Z, Baker MA. The Simmet lecture: new horizons on an old landscape--oxidative stress, DNA damage and apoptosis in the male germ line. *Reprod. Domest. Anim.* 2012;47(Suppl. 4):7-14.
7. Du Plessis SS, Agarwal A, Halabi J, Tvrda E. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *J. Assist. Reprod. Genet. J Assist Reprod Genet.* 2015;32(4):509-20.
8. Arcaniolo D, Favilla V, Tiscione D, Pisano F, Bozzini G, Creta M, et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl.* 2014;86(3):164-70.
9. Hamada AJ, Montgomery B, Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(17):2511-31.
10. Chen SJ, Allam JP, Duan YG, Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutic approaches. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;288(1):191-9.
11. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril.* 2015;103(3):595-604.
12. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411

### КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ПРИ ЧОЛОВІЧОМУ БЕЗПЛІДІ В УМОВАХ ШКІДЛИВИХ ПРОФЕСІЙНИХ ЧИННИКІВ

Ломейко О. О.

**Резюме.** В статті наведено дані відносно комплексної корекції порушень сперматогенезу. Застосування комплексу L-карнітину в умовах низьких температур сприяє приросту вільного тестостерону ( $p < 0,05$ ), зниженню вмісту естрадіолу ( $p < 0,05$ ) та підвищенню Т/Е співвідношення ( $p < 0,05$ ); в групі хворих, які піддані тривалому впливу високих температур виявлено вірогідні зміни Т/Е ( $p < 0,05$ ) за рахунок вірогідного зниження вмісту естрогену ( $p < 0,05$ ). В умовах стресу комплексне лікування спричиняє підвищення рівня тестостерону зв'язаного ( $p < 0,05$ ) та вільного ( $p < 0,05$ ), естрадіолу ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнту Т/Е ( $p < 0,05$ ); при контакті з добривами та отрутохімікатами відбувається вірогідне підвищення тестостерону ( $p < 0,05$ ), а також Т/Е співвідношення ( $p < 0,05$ ) за рахунок зниження вмісту естрогену ( $p < 0,05$ ).

За якісними критеріями інфертильності загальна ефективність антиоксидантної терапії за критерієм Крюгера складає 84,5%, впливом на патозооспермію – 81,2%, впливом на фрагментацію ДНК – 78,0%, патологію головок – 68,9%, патологію акросоми – 71,1%, патологію джгутика – 74,3%.

**Ключові слова:** чоловіче безпліддя, професійні шкідливості, гормональний статус, показники спермограми, L-карнітин.

### КОРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ В УСЛОВИЯХ ВРЕДНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Ломейко Е. А.

**Резюме.** В статье представлены данные по комплексной коррекции нарушений сперматогенеза. Назначение L-карнитина способствует приросту свободного тестостерона ( $p < 0,05$ ), снижению эстрадиола ( $p < 0,05$ ), повышению Т/Е ( $p < 0,05$ ); в условиях высоких температур - изменению Т/Е ( $p < 0,05$ ) за счет снижения эстрогена ( $p < 0,05$ ). В условиях стресса лечение приводит к повышению тестостерона ( $p < 0,05$ ), эстрадиола ( $p < 0,05$ ), коэффициента Т/Е ( $p < 0,05$ ). При контакте с ядохимикатами происходит повышение тестостерона - ( $p < 0,05$ ), Т/Е соотношения ( $p < 0,05$ ) за счет снижения эстрогена ( $p < 0,05$ ).

По качественным критериям эффективность антиоксидантной терапии по критерию Крюгера составляет 84,5%, влияние на патозооспермию - 81,2%, влияние на фрагментацию ДНК - 78,0%, патологию головок - 68,9%, патологию акросомы - 71,1%, патологию жгутика - 74,3%.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, профессиональные вредности, гормональный статус, показатели спермограммы, L-карнитин.

### CORRECTION OF DISORDERS OF SPERMATOGENESIS IN MALE INFERTILITY IN UNDER THE CONDITIONS OF HAZARDOUS PROFESSIONAL FACTORS

Lomeiko E. A.

**Abstract. Actuality.** Unfavourable effects of professional factors induce different types of endocrine disorders and male infertility. Because of variability professional factors, treatment and recommendations of these disorders can not be unified. In conditions of harmful occupational factors, of the most common pathological pathways in male infertility is hyperproduction of active forms of oxygen. So, antioxidant therapy could be effective for complex treatment and could be used for correction of some parameters in spermograms.

*The aim* of research is analysis endocrine disorders and parameters in spermograms, its dynamic after complex treatment with including of L-carnitine in men which work in unfavourable occupational conditions.

*Methods.* The research includes 187 cases of male infertility. All patients have worked in unfavourable occupational conditions for a long time: 58 - in conditions of stress, 48 - in contact with pesticides, in 43 patients professional activity was in conditions of low temperature, 38 - in high temperatures conditions.

Clinical, biochemical examination and analysis of spermogram was used in all clinical cases. Basic therapy included antibiotics, anti-inflammatory treatment, physiotherapy. On the background of basic therapy was prescribed the complex treatment with L-carnitine.

**Results.** It was found that usage of L-carnitine complex in men working in low temperatures contributes to the growth of free testosterone ( $p < 0,05$ ), decreased estradiol content ( $p < 0,05$ ), and an increase in T/E ratio ( $p < 0,05$ ); in the conditions of high temperatures probable changes in testosterone-estrogen ratio ( $p < 0,05$ ) was detected as a result of reliable decrease of estrogen ( $p < 0,05$ ).

It was found that in the stress conditions, complex treatment with antioxidant therapy leads to increase in the level of bound testosterone ( $p < 0,05$ ) and free testosterone ( $p < 0,05$ ), estradiol ( $p < 0,05$ ) and T/E ( $p < 0,05$ ).

It is proved that in contact with agricultural poisons in men with infertility there is a probable increase in bound ( $p < 0,05$ ) and free testosterone ( $p < 0,05$ ) and T/E ratio ( $p < 0,05$ ) due to the decrease in the content of estrogen (30,0%,  $p < 0,05$ ).

It was verified that effectiveness of complex therapy by parameters of spermogram were set to the total number of spermatozoa per 1 ml (72,2%), the number of living spermatozoa (73,9%), the number of active spermatozoa (75,9%), the spermatozoa with translational movement (81,8%).

It is presented, that response to complex treatment with the inclusion of antioxidants in various occupational factors is heterogeneous: in patients, who working in low temperatures, it is set the increase in the number of spermatozoa per 1 ml ( $p < 0,05$ ), the number of spermatozoa with translational motion ( $p < 0,05$ ); in high temperatures it is set the increase in the total sperm number ( $p < 0,05$ ), the number of spermatozoa per 1 ml ( $p < 0,05$ ); in stress conditions, the antioxidant therapy induced the increase of spermatozoa with translational movement ( $p < 0,05$ ); at patients which contact with agriculture fertilizers determined the growth of total sperm number ( $p < 0,05$ ), the sperm number of per 1 ml ( $p < 0,05$ ), the number of active cells ( $p < 0,05$ ), including spermatozoa with translational motion ( $p < 0,05$ ).

It has been determined that efficacy of L-carnitine for sperm quality according to the Kruger criterion is 84,5%, the efficacy for pathospermia is 81,2%, for DNA fragmentation is 78,0%, the pathology of the heads is 68,9%, the acrosomal pathology - 71,1%, pathology of flagella - 74,3%.

**Conclusion:** complex treatment of male infertility with including of L-carnitine is effective for correction of testosterone level and morphological parameters of spermogram.

**Key words:** male infertility, occupational factors, hormonal status, spermogram, L-carnitine.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.  
Статья надійшла 13.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-161-165

УДК 616-006.6-091:616-092.9

Лукьянчук О. В., \*Артёмов А. В., \*\*Бурячковский Э. С.

### МУЛЬТИТАРГЕТНАЯ АНТИ-PD-1/PD-L1/CD19/CD25/CD38 ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХЕЛАТНОГО НАНОКОМПЛЕКСА MSC-428 ПРИ ОНКОПАТОЛОГИЯХ

Одесский областной онкологический диспансер (г. Одесса)

\*ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии

им. В.П. Филатова НАМНУ» (г. Одесса)

\*\*Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса)

edik1973@ukr.net

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Статья является фрагментом НИР: «Визначити роль клітинних та гуморальних імунних механізмів в реалізації лікувального ефекту при використанні органозберігаючих методів лікування хворих з меланоцитарними новоутвореннями увеального тракту ока, повік, кон'юнктиви і м'якотканинних пухлин орбіти та оптимізувати тактику їх лікування», шифр 164-А/10-12, № государственной регистрации 0110U003404.

**Вступление.** Состояние иммунной системы в ходе развития онкологических заболеваний представляет большой практический интерес. Несмотря на успехи в изучении молекулярных и генетических аспектов онкогенеза, в настоящее время нет однозначного представления о роли противоопухолевого иммунитета и о взаимоотношениях, которые складываются между иммунной системой хозяина и новообразованием. Доминируют представления, что опухоль индуцирует иммунную супрессию, проявляющуюся от

слабого иммунного ответа до полной анергии. Однако причина и механизмы формирования иммунологической недостаточности, приводящие к снижению реактивности иммунной системы, до сих пор четко не определены.

Известно, что опухолевые клетки избегают атаки со стороны иммунной системы, используя т.н. иммунные контрольные точки – immune checkpoints [1]. Так, на поверхности трансформированных клеток появляются особые белки PD-L1, которые взаимодействуют с рецептором PD1 лимфоцита-киллера. Лимфоцит, получив такой сигнал, не атакует опухоль, развивается его анергия, что благоприятствует выживанию раковых клеток в организме пациента. На активированных Т-клетках присутствует рецептор PD-1 (сокращение от англ. programmed cell death-1; CD279). На поверхности дендритных клеток или макрофагов также экспрессируются лиганды PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). PD1 и PD-L1/PD-L2 относятся к семейству иммунных контрольных белков,