

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СІМ'ЯНИКІВ ТА ПЕЧІНКИ У НЕПЛІДНИХ ЧОЛОВІКІВ ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ L-АРГІНІНОМ

Бондаренко В. О., Скорняков Є. І., Алексеєва І. І., Зайцева Л. І., Кошель С. П.,
Овчаренко Л. Б., Сахнюк Т. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@iper.com.ua*

На сьогодні відомо, що амінокислота аргінін стимулює секрецію інсуліну, соматотропного гормону та пролактину, які опосередовано беруть участь у регуляції сперматогенезу [1]. Крім того, аргініну притаманні цитопротективні, антиоксидантні, дезінтоксикаційні, мембраностабілізуючі властивості [2]. Проте основна місія аргініну в організмі — бути субстратом для синтезу оксиду азота [3, 4], який впливає на модуляцію судин сім'яників і тим самим діє на сперматогенез [5]. В експерименті було показано, що аргінін стимулює процеси росту і дозрівання статевих клітин. Автори пояснюють цей позитивний вплив покращенням кровопостачання сім'яників, пригніченням оксидативного апоптозу, стимуляцією проліферації та диференціації клітин яєчок в умовах застосування аргініну [6].

Середня добова потреба в аргініні у людини складає 5,4 г [4]. При застосуванні неплідними чоловіками з олігозооспермією 4 г аргініну на добу протягом трьох місяців у них відбувалося зростання концентрації сперматозоїдів у сім'яній рідині [7]. Позитивний вплив аргініну на параметри спермограм у неплідних чоловіків спостерігали й інші дослідники [8, 9]. Відомо також, що аргінін покращує й функцію печінки, роль якої в метаболізмі андрогенів досить суттєва [10, 11].

У той же час на сьогодні не відомо, як змінюються рівні андрогенізації, і як це пов'язано з динамікою функціонального стану печінки та параметрів спермограм під впливом терапії L-аргініном ідіопатичних патоспермій у чоловіків. Вирішення цих питань і стало метою нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 20 чоловіків віком 23–44 роки, які перебували у неплідному шлюбі більше року. На підставі аналізу анамнестичних даних, клінічного та гормонального обстеження у пацієнтів було встановлено ідіопатичну неплідність. Всім обстеженим було призначено препарат тивортин, діючою речовиною якого є L-аргініну аспартат [6], по 2 г двічі на добу протягом трьох місяців.

У неплідних чоловіків до та після терапії

проводили аналіз спермограм згідно критеріїв ВООЗ [12], досліджували концентрацію фруктози в еякуляті [13]. Імуноферментним методом визначали в крові рівні тестостерону (Т) та естрадіолу (Е₂) (набори Алкор Біо, Росія), глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) (набори ELISA, США). Розраховували величини індексу вільного андрогену (ІВА) [14]. Крім того, до та після лікування біохімічним методом досліджували кон-

центрацію в крові аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та загального білірубину, які характеризують функціональний стан печінки [15].

Аналогічно було обстежено 12 практично здорових чоловіків репродуктивного віку з нормозооспермією (НЗС), які склали контрольну групу.

Статистичну обробку даних здійснюва-

ли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних розрахунків. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Ст'юдента, парного тесту Вілкоксона. Розбіжності вважалися значущими при $P < 0,05$. Дані наведені як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$. При порівняльному аналізі визначених величин використовувався метод χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До терапії у 45 % пацієнтів була встановлена олігоастенозооспермія (ОАстЗС), коли існує зниження концентрації та рухливості сперматозоїдів відповідно критеріїв ВООЗ [10], а у 55 % неплодних чоловіків — астенозооспермія (АстЗС), або порушення рухливості спермій. Призначене лікування впродовж трьох місяців сприяло статистично значущому зростанню кількості сперматозоїдів в мілілітрі еякуляту та відсотку їх рухливих і активно рухливих форм (табл. 1). Це відбувалося на тлі збільшення концентрації андрогензалежного показника сім'яної рідини — фруктози [11]. Проте терапія L-аргініном не змінювала середніх значень Т порівняно з показниками до терапії (табл. 2).

В свою чергу, лікування статистично значуще зменшувало рівні E_2 та ГЗСГ в крові. Це сприяло нормалізації, відносно контролю, коефіцієнту Т/ E_2 . Індекс вільних андрогенів також зростав, але не досягав значень, характерних для практично здорових осіб.

Необхідно зазначити, що до терапії середні показники печінкових трансаміназ та загального білірубину в групі неплодних чоловіків відповідали значенням контролю (табл. 2). Терапія L-аргініном ці показники не змінювала. У той же час, до лікування значення АЛТ та АСТ були в межах норми не в усіх пацієнтів, а тільки у 60 та 70 %, відповідно. Після лікування показники печінкових трансаміназ вже у всіх пацієнтів відповідали нормі (табл. 3). При цьому частота нормалізації значень АЛТ та АСТ була статистично значущою ($\chi^2 = 7,66$; $P < 0,01$ та $\chi^2 = 4,90$; $P < 0,05$, відповідно).

Вміст білірубину відповідав референтним значенням норми в усіх неплодних чоловіків як до, так і після терапії.

Необхідно зазначити, що до терапії тільки у 45 % пацієнтів рівень Т в крові був в межах референтних значень норми. Після лікування кількість таких осіб збільшилась до 85 %, а частота нормалізації рівня андрогену в крові була значущою ($\chi^2 = 5,38$; $P < 0,05$). Такі позитивні зміни рівня Т в крові, нор-

Т а б л и ц я 1
Параметри спермограм та концентрації фруктози в еякуляті у чоловіків з ідіопатичною неплодністю до та після терапії L-аргініном

Показник	До терапії (n = 20)	Після терапії (n = 20)	p
Об'єм еякуляту, мл	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,2	> 0,05
Концентрація спермій, млн/мл	21,4 ± 3,9	46,9 ± 10,0	< 0,05
Рухливі форми спермій, %	31,7 ± 4,7	46,3 ± 3,8	< 0,05
Активно рухливі форми спермій, %	16,2 ± 2,6	32,4 ± 3,0	< 0,001
Патологічні форми спермій, %	73,4 ± 4,4	66,7 ± 3,6	> 0,05
Фруктоза, ммоль/л	11,7 ± 1,0	15,3 ± 0,8	< 0,01

Динаміка гормонального статусу та показників функціональної активності печінки під впливом терапії L-аргініном

Показник	Неплідності чоловіки (n = 20)		Контроль (n = 12)	Значущість змін	
	до терапії	після терапії		P ₁	P ₂
T, нмоль/л	12,6 ± 0,7	14,1 ± 0,5	20,2 ± 1,4	> 0,05	< 0,001
ГЗСГ, нмоль/л	44,4 ± 3,4	30,8 ± 2,5	26,3 ± 2,1	< 0,01	> 0,05
E ₂ , нмоль/л	0,16 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,01	< 0,05	> 0,05
ІВА, %	34,0 ± 4,4	45,8 ± 3,2	80,9 ± 7,6	< 0,05	< 0,001
T/E ₂ , ум. од.	91,3 ± 8,4	112,4 ± 7,9	131,9 ± 10,7	> 0,05	> 0,05
АЛТ, ммоль/Г-л	0,568 ± 0,080	0,457 ± 0,032	0,416 ± 0,042	> 0,05	> 0,05
АСТ, ммоль/Г-л	0,403 ± 0,038	0,345 ± 0,020	0,360 ± 0,019	> 0,05	> 0,05
Білірубін заг., мкмоль/л	13,3 ± 0,8	12,7 ± 0,7	10,6 ± 0,8	> 0,05	> 0,05

Примітка. P₁ — значущість відмінностей між показниками до та після терапії; P₂ — значущість відмінностей між показниками після терапії та контролем.

Частота відповідності нормі показників гормонального статусу та печінкових трансаміназ до та після терапії L-аргініном, %

Показник	До терапії		Після терапії		Статистичний показник	
	n	%	n	%	χ ²	p
T, нмоль/л	9	45,0	17	85,0	5,38	< 0,05
ГЗСГ, нмоль/л	20	100,0	20	100,0	0	> 0,05
АЛТ, ммоль /Г-л	12	60,0	20	100,0	7,66	< 0,01
АСТ, ммоль /Г-л	14	70,0	20	100,0	4,90	< 0,05

малізація андроген-естрогенового балансу, зменшення середніх значень ГЗСГ, можливо обумовлені деяким позитивним впливом препарату на функціональний стан печінки, що спостерігався.

Аналіз частоти нормалізації параметрів спермограм показав, що при констатації до лікування як АстЗС, так і ОАстЗС існує позитивний вплив L-аргініну на концентрацію і рухливість сперматозоїдів (табл. 4).

Динаміка різних варіантів патоспермій під впливом терапії L-аргініном, %

Характеристика спермограми	До терапії		Після терапії		Значущість змін	
	n	%	n	%	χ ²	p
АстЗС	11	55	5	25	4,14	< 0,05
ОАстЗс	9	45	3	15	6,25	< 0,05
НЗС	—	—	12	60	14,40	< 0,001

Динаміка показників андрогенізації, печінкових трансаміназ та параметрів еякуляту в залежності від рівня тестостерону в крові до терапії L-аргініном

Показник	Тестостерон < 12,0 нмоль/л (n = 11)		Тестостерон > 12,0 нмоль/л (n = 9)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
T, нмоль/л	10,5 ± 3	13,3 ± 0,5*	15,1 ± 0,9	15,2 ± 0,9
E ₂ , нмоль/л	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,13 ± 0,01
ГЗСГ, нмоль/л	47,4 ± 5,0	31,1 ± 3,8*	40,8 ± 4,3	30,5 ± 3,3
ІВА, %	27,3 ± 5,2	43,3 ± 5,9*	42,3 ± 6,6	48,9 ± 5,3
T/E ₂ , ум. од	84,7 ± 11,9	103,9 ± 8,2*	99,3 ± 12,1	122,9 ± 14,2*
АЛТ, ммоль/г·л	0,762 ± 0,114	0,576 ± 0,035*	0,332 ± 0,037	0,349 ± 0,032
АСТ, ммоль /г·л	0,493 ± 0,050	0,384 ± 0,020*	0,294 ± 0,031	0,298 ± 0,030
Кількість спермій, млн/мл	21,9 ± 6,6	34,7 ± 7,1*	20,8 ± 3,9	61,9 ± 19,9*
Рухливих форм спермій, %	32,0 ± 6,7	49,5 ± 6,1*	31,3 ± 6,8	42,3 ± 3,9
Активно рухливих форм спермій, %	17,8 ± 4,4	34,7 ± 4,8*	14,1 ± 2,4	29,6 ± 3,4*
Фруктоза, ммоль/л	10,7 ± 1,0	14,5 ± 0,7*	12,9 ± 1,0	16,2 ± 1,5

Примітка. * — статистично значущі відмінності з показником до терапії ($P < 0,05$ згідно згідно парного тексту Вілкоксона).

При цьому повна нормалізація усіх параметрів сперми відбувалася у 60 % пацієнтів. Це свідчить про значущість частоти відновлення фертилізаційної здатності сперми після трьохмісячного лікування L-аргініном ($\chi^2 = 14,40$; $P < 0,001$).

Аналіз ефективності терапії в залежності від рівня T в крові до лікування (табл. 5) показав, що у осіб з наявністю андрогенодефіциту (рівень T в крові < 12,0 нмоль/л) застосування L-аргініну сприяє значущому зростанню рівнів T, ІВА, T/E₂ коефіцієнту на фоні зменшення показників АЛТ та АСТ. У пацієнтів з нормоандрогенією лікування збільшувало лише співвідношення T/E₂. Незалежно від показника андрогенізації до терапії, після її завершення спосте-

рігались позитивні зміни концентрації спермій, активація їх рухливості. У пацієнтів зі зниженим рівнем T в крові до лікування це можна пояснити посиленням андрогенізації організму, збільшенням концентрації енергозабезпечуючого фактора еякуляту — фруктози, ймовірно, за рахунок суттєвого зниження ($P < 0,05$) підвищених до терапії, порівняно з контролем, рівнів печінкових трансаміназ. При відсутності андрогенодефіциту позитивні зміни параметрів спермограм під впливом терапії L-аргініном, можливо, обумовлені антиоксидантними його властивостями, а також покращенням кровопостачанням яєчок [5, 9]. Однак це положення потребує уточнення.

ВИСНОВКИ

1. Терапія L-аргініном протягом трьох місяців чоловіків з ідіопатичними патосперміями призводить до збільшення концентрації сперматозоїдів та посилення їх рухливості на тлі зменшен-

ня рівнів естрадіолу та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, збільшення індексу вільного андрогену, концентрації фруктози в еякуляті.

2. Збільшення концентрації фруктози

у сім'яній рідині після лікування L-аргініном, ймовірно, пов'язано з по-

кращенням андроген-естрогенового балансу та індексу вільного андрогену.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Holdcraft RTW, Braun BE. *Inf J Androl* 2004; 27:335–342.
2. Nosenko OM, Vasil'eva LL. *Tavrisheskiy Med-biol Vestn* 2011; 14(3):173–176.
3. Babushkina LV. *Ukr Med Chasopis* 2009; 6:43–45.
4. Vadillo-Ortega F, Perikhart-Pereyra O, Espino S, et al. *Zdorov'e Zhenschiny* 2012; 2:41–46.
5. Battaglia C, Guilini S, Regnali G, et al. *Human Reprod* 2000; 15(12):2554–2558.
6. Romanyuk AM, Saulyak SV, Moskalenko RA, Moskalenko YuV. *Likars'ka Sprava* 2012; 1–2:123–128.
7. Sindair S. *Alternative Medicine Review* 2000; 5(1):28–38.
8. Aydin S, Inci O, Alagol B. *Int Urol Nephrol* 1995; 27(2):199–202.
9. Morgante G, Scolaro V, Tosti C, et al. *Minerva Urol Nephrol* 2010; 62(3):213–218.
10. Merkulova YuV, Chayka LA. *Farmakom* 1998; 5:34–39.
11. Dedov II. Kalinchenko SYu, *Moskva*, 2006:240 p.
12. Cooper TG, Noonan E, von Ecardstein S, et al. *Human Reprod Update* 2010; 16(3):231–245.
13. Mikhaylichenko VV. *Rukovodstvo po andrologii, Leningrad*, 1990:297–335.
14. Alyaev YuG, Grigoryan VA, Chalyy ME, *Moskva*, 2006:188 p.
15. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. *Amer J Gastroenterol* 1999; 94(4):1018–1022.

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СІМ'ЯНИКІВ ТА ПЕЧІНКИ У НЕПЛІДНИХ ЧОЛОВІКІВ ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ L-АРГІНІНОМ

Бондаренко В. О., Скорняков Є. І., Алексеева І. І., Зайцева Л. І., Кошель С. П.,
Овчаренко Л. Б., Сахнюк Т. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@iper.com.ua

Досліджено параметри спермограм, рівні тестостерону, естрадіолу, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, загального білірубину в крові та концентрацію фруктози в еякуляті у чоловіків з ідіопатичною неплідністю до та через три місяці терапії L-аргініном. Встановлено, що в результаті лікування відбувається збільшення концентрації сперматозоїдів та посилення їх рухливості на тлі зростання концентрації фруктози в еякуляті, індексу вільного андрогену та тестостерон-естрадіолового співвідношення.

Ключові слова: ідіопатичні патоспермії, андрогенний статус, параметри спермограм, печінкові трансамінази, лікування, L-аргінін.

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕМЕННИКОВ И ПЕЧЕНИ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ L-АРГИНИНОМ

Бондаренко В. А., Скорняков Е. И., Алексева И. И., Зайцева Л. И., Кошель С. П.,
Овчаренко Л. Б., Сахнюк Т. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
admin@iper.com.ua

Исследованы параметры спермограмм, уровни тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина в крови и концентрации фруктозы в эякуляте у мужчин с идиопатическим бесплодием до и через три месяца терапии L-аргинином. Установлено, что после завершения лечения происходит увеличение концентрации сперматозоидов и усиление их подвижности на фоне возрастания концентрации фруктозы в эякуляте, индекса свободного андрогена и тестостерон-эстрадиолового соотношения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: идиопатическая патоспермия, андрогенный статус, параметры спермограмм, печеночные трансаминазы, лечение, L-аргинин.

THE DYNAMICS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE TESTES AND LIVER IN INFERTILE MENS UNDER THE INFLUENCE OF L-ARGININE THERAPY

V. A. Bondarenko, E. I. Skornyakov, I. I. Alekseeva, L. I. Zaytseva, S. P. Koshel,
L. B. Ovcharenko, T. V. Sakhnyuk

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
admin@iper.com.ua

It was studied the parameters of spermogram levels of testosterone, estradiol, sex hormone binding globulin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin in the blood and the concentration of fructose in the semen of men with idiopathic infertility before and three months later L-arginine therapy. Found that the result of treatment is an increase in sperm concentration of fructose in the ejaculate, free androgen index values and ratio of testosterone-estradiol.

Key words: idiopathic pathospermias, androgenic status, parameters of spermogram, liver transaminases, treatment, L-arginine.