

ватися з імунозамісною метою в окремих пацієнтів з гуморальними імунодефіцитами за умови недоступності в/в і п/шк аналогів.

Ключові слова: імуноглобулін, внутрішньом'язове введення, імунотерапія.

ABSTRACT

INDICATIONS FOR USE OF IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

Maltsev D.V.

Institute of Immunology and Allergology at the National Medical University named by O.O. Bogomolets

Immunoglobulins for i/m use are highly active biological agents for the treatment and prevention of a num-

ber of infectious and non-infectious diseases in humans. Human normal immunoglobulin is indicated for emergency and routine prophylaxis of hepatitis A, and – post-exposure passive immunization against rubella and measles. Specific drugs are used prophylactically in relation to viral hepatitis B, respiratory syncytial virus infection, cytomegalovirus and varicella-zoster infection, rabies, tetanus. With the purpose of treatment hyperimmune products should be used with pyogenic bacterial lesions, tetanus, diphtheria, botulism, herpes infections, Rhesus conflict. I/m normal immunoglobulin can be used as a basis therapy in selected patients with humoral immunodeficiencies, if unavailable i/v and s/c counterparts.

Keywords: immunoglobulin, intramuscular injection, immunotherapy.

616.147.22-007.64-08-092.19

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВАРИКОЦЕЛЕ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

ГАВРИЛЮК А.М.¹, ЧОП'ЯК В.В.¹, НАКОНЕЧНИЙ А.Й.¹,
НАКОНЕЧНИЙ Й.А.¹, КУРПІШ М.²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Інститут генетики людини Академії наук Польщі, м. Познань

Варикоцеле – це захворювання, доволі розповсюджене серед чоловіків, яке загрожує розвитком непліддя, тому дуже важливим є пошук методу його лікування. Викликає у 35-40% випадків первинне непліддя та у 80% – вторинне [15,21].

Формування варикоцеле є багатофакторним. Патологічні механізми варикоцеле-асоційованого непліддя залишаються незрозумілими. Існують різні теорії виникнення непліддя: дисбаланс між активними формами кисню (АФК) та антиоксидантами в еякуляті [1,5,6]; варикоцеле-залежне непліддя, асоційоване з цитокинами [15]; пошкодження ДНК в сперматозоїдах [2,3,7,9,19]; низький рівень тестостерону в крові (рівень сироваткового тестостерону є нижчим у старших понад 30 років пацієнтів з варикоцеле порівняно з більш молодими) [21]. Гіпотеза аутоімунітету при варикоцеле розглядається далеко не останньою серед інших причин порушення сперматогенезу. У підтримці балансу між запаленням та імунологічною привілейованістю гонад велике значення, зокрема, приділяється цитокинам, які можуть відігравати як роль прозапальних медіаторів, так і імуносупресивних факторів [10, 12].

Загалом фактори, які впливають на чоловічу фертильність, все ще залишаються нез'ясованими. Вченими, котрі займаються цією проблемою, вже виявлено такі причини

пошкодження сперматогенезу, як змінений ангіогенез, генетичні дефекти та аутоімунітет.

Так як в нормі яєчка відділені від контакту з імунокомпетентними клітинами гематотестикулярним бар'єром (ГТБ), базовою причиною відміни імунологічної толерантності до антигенів яєчок та старту аутоагресії є його пошкодження різними чинниками. Відміна імунологічної толерантності на ранніх етапах проявляється зменшенням кількості чи активності Т-супресорно-регуляторних лімфоцитів у біологічних рідинах статевої системи чоловіка та відсутністю у сім'яній рідині розчинних факторів із імуносупресивною дією (напр. антизапальних цитокинів). Розрив ГТБ внаслідок фізичної (біопсія яєчка, операція з приводу пахвинної киля, пухлини), хімічної травми чи інфікування приводить до масивного вивільнення аутоантигенів в циркуляторне русло. Також факторами ризику формування аутоімунної реакції є: перенесені інфекції сечостатевої системи; анатомічні вади яєчок (крипторхізм або вивих яєчка); генітальний муковісцидозом; синдром Klinefeltera (неправильним набір статевої хромосоми 47 ХХУ, малі яєчка, гіалінізовані сім'яносні протоки). Варикоцеле також асоційоване з антиспермальним імунітетом, який формується в результаті пошкодження сім'яутворюючих каналців. У результаті реалізації аутоагресивних механізмів виникають дефекти взаємодії сперматозо-

їд-цервікальний слиз, зменшується тривалість життя сперматозоїдів у жіночому генітальному тракті, порушується здатність сперматозоїда зв'язуватися з прозорою зоною яйцеклітини, знижується активність акрозину та здатність сперматозоїда до капацитації [21].

Досі невизначеним залишається питання впливу хірургічного лікування варикоцеле на аутоімунний статус таких пацієнтів, хоча варикоцеле є загальноприйнятою урологічною процедурою при цій патології. Протягом останніх десятиріч доцільність виконання варикоцелектомії є предметом дискусій. Зменшення оксидативного стресу та пошкодження ДНК після варикоцелектомії підтримує гіпотезу, що варикоцеле може індукувати оксидативний стрес у сім'яній рідині [21]. Покращення після варикоцелектомії передбачає зниження рівня апоптозу [15]. У ряді досліджень було підтверджено, що після варикоцелектомії рівень пошкодження ДНК у сперматозоїдах суттєво знизився [13, 16, 20]. Оскільки лише невелика частка чоловіків із варикоцеле є неплідними, на думку вчених, властивий варикоцеле високий ступінь пошкодження сперматогенезу пов'язаний з іншими факторами, в тому числі імунозалежними [15].

Метою даної роботи є дослідження (1) рівнів параметрів сперматозоїдів, популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин, про- і анти запальних цитокінів у крові та сім'яній рідині чоловіків контрольної групи (популяція мешканців Західної України) та у пацієнтів із варикоцеле; (2) виявити тенденції до змін різних параметрів еякуляту та імунологічних показників після варикоцелектомії; (3) виробити практичні рекомендації стосовно застосування результатів лабораторних досліджень для прогнозування чоловічої плідної функції після операції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пацієнти

Було обстежено 49 чоловіків віком 16-30 років (27 – контрольна група;

12 чоловіків з не оперованим варикоцеле; 10 чоловіків після варикоцелектомії).

Методи

Аналіз еякуляту. Здорові чоловіки та пацієнти утримувалися від статевих контактів на протязі 3-5 днів. Еякулят був отриманий шляхом добровільної мастурбації. Після повного розрідження були визначені основні семітологічні параметри згідно процедури, затвердженої Всесвітньою організацією охорони здоров'я (рекомендації від 2012 року). У рутинному аналізі еякуляту було визначено його густину, а також рухливість, життєздатність, морфологію сперматозоїдів та кількість лейкоцитів в еякуляті. Рівні цих показників у контрольній групі суттєво відрізнялися від

результатів у групах пацієнтів. Індекс Фарріса вираховували як добуток кількості сперматозоїдів у еякуляті на кількість рухомих сперматозоїдів (a+b), поділений на 100. Кількість лейкоцитів у еякуляті вираховувалася як середнє число у полі зору [11].

Вміст цитокінів у сироватці крові та еякуляті.

Виділена сироватки крові та сім'яна рідина зберігалися при - 20°C, рівні цитокінів IL-1 β , 6, 10, 18; TNF- α , IFN- γ та TGF- β 1 визначалися імуноферментним методом (ELISA). Набори для визначення IL-1 β , 6, 10, 18, TNF- α та IFN- γ виготовлені в Росії фірмою WESTOR-BEST (Новосибірськ); набір для визначення TGF- β 1 виготовлений у Німеччині фірмою DRG Diagnostics. Для проведення імуноферментного аналізу використовували автоматичний лічильник SUNRISE TECAN (Австрія) з автоматичною приставкою Microwell ELISA (США). Примітка: назва цитокіну із позначкою «sp» свідчить, що його визначали у сім'яній рідині.

Імунофенотипування. Рівень Т-лімфоцитів (CD3+), В-лімфоцитів (CD19+), NK-клітин (CD16+/56+), субпопуляцій Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів-хелперів CD 4+, Т-лімфоцитів-цитотоксичних CD 8+ та Т-лімфоцитів регуляторно-супресорних CD4+/25+; пізні активізаційні маркери CD3+ HLA-DR+ та CD3- HLA-DR+ визначали, використовуючи проточний цитометр BD FACS Calibur VECTON Dickinson (США) та реактиви тієї ж фірми.

Статистика

Після проведення досліджень згідно стандартних методик були збудовані калібрувальні криві та вираховані результати. Для їх порівняння використовували статистичну програму за Стюдентом та Lineale Statistic (Radial Graf).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Нами виявлено статистично достовірні відмінності між параметрами спермограми у групі пацієнтів з варикоцеле та групою пацієнтів після варикоцелектомії (рис. 1,2). Зокрема, підвищилася кількість сперматозоїдів у еякуляті, але цей показник є статистично недостовірним. Статистично достовірно покращилася рухливість сперматозоїдів категорії А+В після варикоцелектомії (49,1 \pm 7,86% після варикоцелектомії в порівнянні із 30,6 \pm 6,06% до операції, p<0,05) та підвищився індекс Фарріса (114,9 \pm 41,35 після варикоцелектомії в порівнянні із 58,1 \pm 18,66 до операції, p<0,05). Після варикоцелектомії зросла кількість лейкоцитів у еякуляті (5,8 \pm 0,9 після варикоцелектомії в порівнянні із 0,92 \pm 0,2 до операції, p<0,05). Хоча відмінності між рівнями CD3+, CD4+, CD16/56+, CD19+ у хворих до і після варикоцелектомії не є статистично достовірними, нами отримане статистично достовірне зниження рівня Т-лімфоцитів-цитотоксичних CD8+ після ва-

рицелектомії ($21,4 \pm 0,61\%$ після варикоцелектомії в порівнянні із $25,25 \pm 0,02\%$ до операції, $p < 0,05$).

Ми отримали відмінності між рівнями пізніх активізаційних маркерів CD3+HLA-DR+ та CD3-HLA-DR+ та кількістю CD4+ 25- у хворих на варикоцеле та після варикоцелектомії, проте вони не є статистично достовірними. Статистично достовірно відрізнялися кількісні показники Т-лімфоцитів регуляторно/супресорних CD4+ 25+ ($19,3 \pm 0,42\%$ після варикоцелектомії в порівнянні із $17,58 \pm 0,13\%$ до операції, $p < 0,05$).

У хворих після варикоцелектомії ми виявили підвищення рівнів цитокінів IL-1 β ($4,58 \pm 0,14$ пг/мл після варикоцелектомії в порівнянні із $2,24 \pm 0,49$ пг/мл до операції, $p < 0,05$) та IL-10 ($18,93 \pm 0,91$ пг/мл після операції в порівнянні із $1,78 \pm 0,84$ пг/мл, $p < 0,05$) у сироватці крові. Рівень цитокіну TNF- α у крові пацієнтів після варикоцелектомії становив $3,09 \pm 0,96$ пг/мл, що

статистично достовірно нижче показника $6,2 \pm 1,8$ пг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$).

У сім'яній рідині пацієнтів після варикоцелектомії ми виявили статистично достовірне підвищення рівнів цитокінів spIL- β , spIL-6, spIL-10 та spTNF- α (sp – seminal plasma). Показники цитокінів spIL- β ($172,64 \pm 19,65$ пг/мл після варикоцелектомії в порівнянні із $98,07 \pm 9,14$ пг/мл у не оперованих хворих, $p < 0,05$), spIL-6 ($45,22 \pm 3,51$ пг/мл після варикоцелектомії в порівнянні із $25,55 \pm 5,03$ пг/мл до операції, $p < 0,05$) та spIL-10 ($20,38 \pm 1,08$ пг/мл після варикоцелектомії в порівнянні із $11,85 \pm 1,51$ пг/мл у не оперованих, $p < 0,05$). Показник цитокіну spIL-6 у хворих з варикоцеле був нижчим від такого показника у контрольній групі ($25,55 \pm 5,03$ пг/мл у хворих з варикоцеле в порівнянні із $85,4 \pm 4,1$ пг/мл у практично здорових, $p < 0,05$).

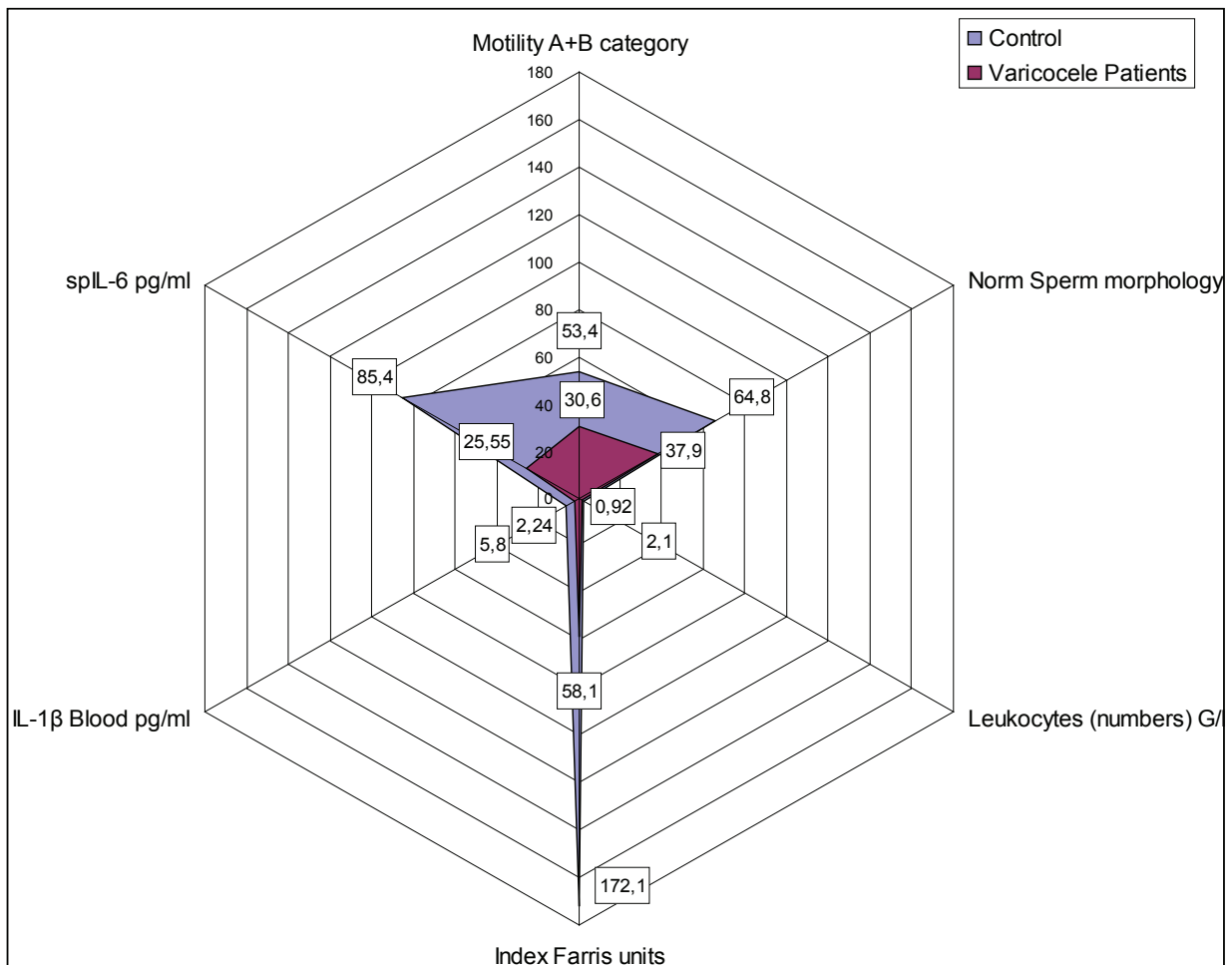


Рис. 1. Порівняння найбільш значимих імунологічних показників та параметрів спермограми у пацієнтів із варикоцеле та контрольної групи.

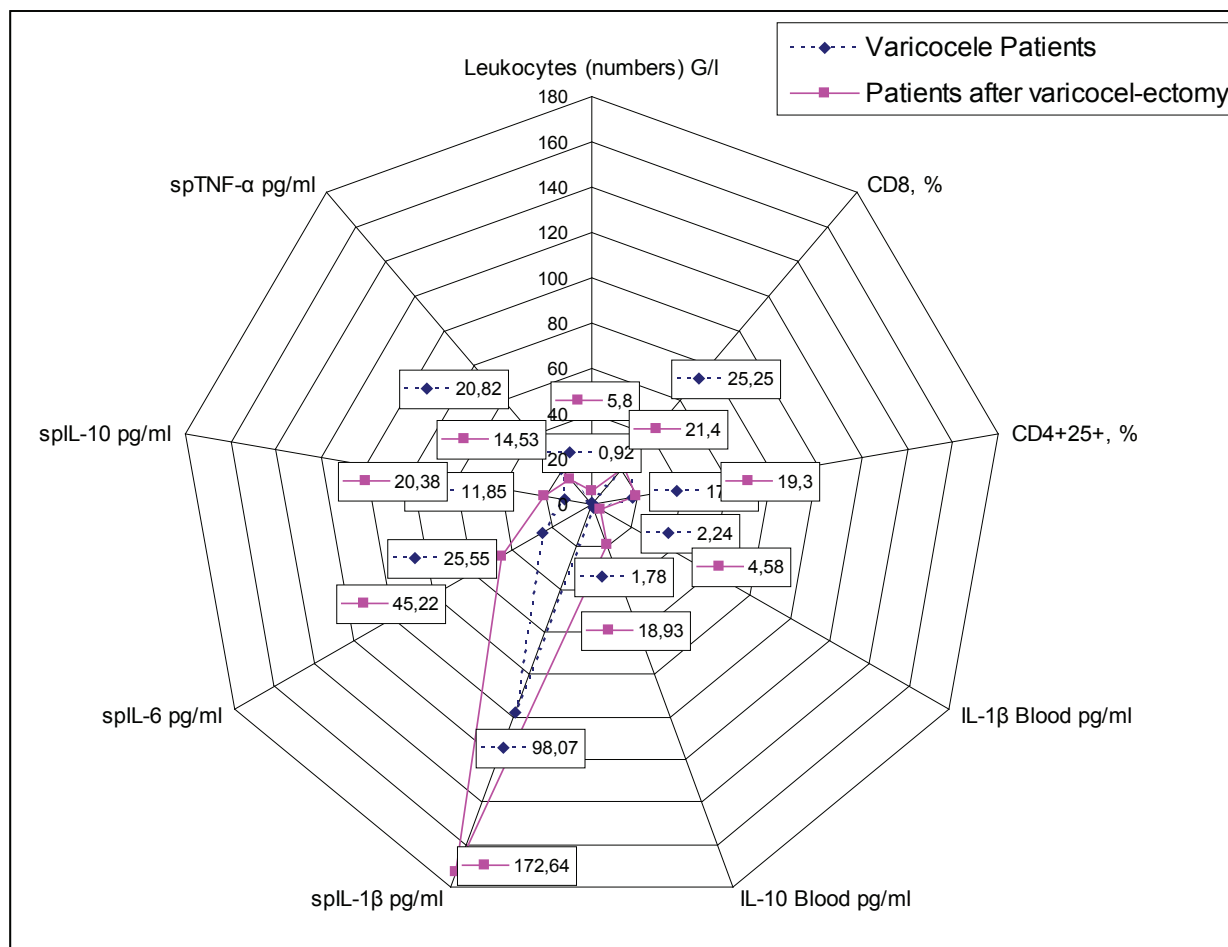


Рис. 2. Порівняння найбільш значимих імунологічних показників та параметрів спермограми у пацієнтів із варикоцеле та після варикоцектомії.

Як патофізіологія варикоцеле, так і його вплив на формування непліддя серйозно дебатуються. В епоху допоміжних репродуктивних технологій більшість урологів та андрологів дійшли висновку, що хірургічне лікування варикоцеле сприяє настанню природної вагітності, успішному здійсненню внутрішньоматкової інсемінації і є дешевшим, ніж процедури екстракорпорального запліднення (IVF) та інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) [14, 15].

Проте показане нами підвищення кількості лейкоцитів у еякуляті хворих після варикоцектомії є опосередкованим відображенням підвищеного рівня оксидативного стресу та продукції цитокінів.

Цитокінопосередкований оксидативний стрес є гіпотезою формування непліддя, відмінною від інших. Експресія IL-1 та IL-6, які обидвоє потенційно є прозапальними активаторами, відображає високий рівень цитокінової регуляції і у клінічних випадках варикоцеле, і, відповідно, його експериментальній моделі. Підвищений вміст IL-6 у сім'яній рідині асоціюється з поганими показниками спермограми в осіб з 2-3-м ступенем варикоцеле. Прозапальний цитокін

IL-6 та оксидативний стрес можуть взаємодіяти у патофізіологічному впливі на фертильність чоловіків з варикоцеле [18]. Визначення рівня IL-6 може допомогти у встановленні клінічного діагнозу чоловічого непліддя у хворих на варикоцеле. Показано, що вміст IL-1β та IL-10 у сім'яній плазмі також тісно зв'язаний із чоловічою репродуктивною здатністю [8]. IL-1 індукує виділення вільних кисневих радикалів у багатьох тканинах. Показано, що підвищення експресії IL-1α у яйцях хворих на варикоцеле опосередковано спричиняє дисфункцію сперматозоїдів, оскільки викликає оксидативний стрес [15].

Варикоцеле є одним із важливих факторів формування антиспермальних антитіл (АСА). Підвищений рівень АСА у хворих на варикоцеле не впливає на параметри еякуляту. Визначити АСА доцільно для прийняття остаточного рішення щодо лікування пацієнтів з імунозалежним непліддям. Однак, рівні АСА у пацієнтів з варикоцеле у сім'яній рідині чи у сироватці після операції не знижуються. Отже, ця хвороба не є єдиною причиною низької рухливості сперматозоїдів. Так, рішення щодо варикоцектомії є корисним для досягнення покращення рухливості

сперматозоїдів, але це не поширюється на осіб з позитивним тестом на наявність ASA. Є потреба у застосуванні іншого протоколу передопераційного лікування перед проведенням варикоцелектомії у хворих з АСА [5]. Хоча у наших дослідженнях ми не визначали антиспермальні антитіла, проте аналіз показників популяцій та субпопуляцій лімфоцитів до і після операції вказує на статистично достовірне зниження кількості Т-лімфоцитів-цитотоксичних CD8+ та підвищення рівня Т-лімфоцитів регуляторно-супресорних CD4+25+, що не відображає готовності до аутоантитілоутворення.

В результаті проведених досліджень ми показали, що після операції спостерігається тенденція до зниження рівня активованих лімфоцитів та статистично знижується загальний рівень Т-лімфоцитів та Т-лімфоцитів-цитотоксичних, а також підвищується рівень антизапального цитокіну IL-10. Виявлене нами підвищення рівня IL-1 β , можливо, є доказом активації процесу сперматогенезу. У підсумку ми можемо повідомити, що варикоцелектомія залишається найбільш дорогим, але ефективним способом лікування неплодних чоловіків з варикоцеле.

Підвищення кількості сперматозоїдів у еякуляті, їх рухливості та індекса Фаррїса та зниження рівня Т-лімфоцитів-цитотоксичних CD8+; підвищення рівня Т-лімфоцитів регуляторно/супресорних CD4+ 25+ є добрим прогнозом. Також добрим прогнозом є підвищення рівнів цитокінів IL-10 та зниження рівня TNF- α як сироватці крові, так і у сім'яній рідині. Підвищення рівнів цитокінів IL-1 β (кров) та spIL-1 β , spIL-6 та зниження рівня spTNF- α у сім'яній рідині є факторами ризику пригнічення сперматогенезу. Саме ці показники потрібно оцінювати в динаміці протягом післяопераційного періоду і порівнювати з параметрами спермограми. Отримані нами результати (особливо у сім'яній рідині) є серйозним аргументом позитивної динаміки змін плідного потенціалу пацієнтів після варикоцелектомії.

ВИСНОВКИ

1. Грунтуючись на отриманих нами результатах, ми пропонуємо новий лабораторний алгоритм прогнозування ризику неплоддя, який складається із загально-клінічних та імунологічних показників крові та сім'яної рідини.
2. В алгоритм обстеження повинні включені дані дослідження еякуляту (кількість сперматозоїдів у еякуляті та їх рухливість, індекс Фаррїса), та показники місцевого імунітету - кількість лейкоцитів, рівні цитокінів spIL- β , spIL-6, spIL-10 та spTNF- α .
3. Для прогнозування імунозалежного неплоддя потрібно оцінювати такі показники системно-

го імунітету хворого до і після варикоцелектомії, як кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD8+, Т-регуляторно/супресорних лімфоцитів CD4+25+; рівні цитокінів IL-1 β та IL-10.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Agarwal A. et al.* Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology*. 2009; 73 (3):461-469.
2. *Aitken R.J., De Luliis G.N.* Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(6):727-733.
3. *Aitken R.J., De Luliis G.N., McLachlan R.I.* Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int. J. Androl*. 2009;32:46-56.
4. *Al-Ali B.M., Shamloul R., Pichler M., Augustin H., Pummer K.* Clinical and laboratory profiles of a large cohort of patients with different grades of varicocele. *Centr Eur J Urology* 2012; 34:71-74.
5. *Bonyadi M.R., Madaen S.K., Saghafi M.* Effects of Varicolectomy on Anti-sperm Antibody in patients with Varicocele. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health*, 2013, Vol 14, Issue 2, No 55, p5.
6. *Bungum M.* Sperm DNA Integrity Assessment: A New Tool on Diagnosis and treatment of Fertility. *Obstetrics and Gynecology International Volume 2012 (2012)*, Article ID 531042, P. 6.
7. *De Luliis G.N., Thomson L.K., Mitchell L.A. et al.* DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biol. Reprod.* 2009; 81:517-524.
8. *Fraczek M., Czernikiewicz A., Kurpisz M.* Cytokines and Oxidative Stress in the Germ Line. Chapter 9 in *A. Agarwal et al. (eds). Studies on Men's Health and Fertility, Oxidative Stress in Applied Basic research and Clinical Practice*, DOI 10.1007/978-1-61779-776-779, Springer Science+Business Media, LLC 2012, pp.179-205.
9. *French D.B., Desai N.R., Agarwal A.* Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008; 20(3):269-274.
10. *Jacobo P., Guazzone V.A., Theas M.S. et al.* Testicular autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 201-204.
11. *Lapovets L., Lutcyk B.* The manual of laboratory immunology. Lviv, 2002, 173 s. In part: *Immunoandrology*, 125-128 s. (In Ukrainian).
12. *Qian Li, Sun G., Zhou B., et al.* Study on the Relationship Between Different Cytokines in the Semen of Infertility Patients. *Am J of Reprod Immunol* 2011; 66:157-161.

13. Sadek A., Almohamdy A.S.A., Zaki A., Aref M. Ibrahim S/M., Mostafa T. Sperm chromatin condensation in infertile men with varicocele before and after surgical repair. *Fertil. Steril.* 2011; 95:1705-1708.
14. Shamsa A., Nademi M., Agaee M., Nouraei A.F., Molaee M. Complications and the effect of varicolectomy on semen analysis, fertility, early ejaculation and spontaneous abortion 2010; 21, No 6:1100-1105.
15. Shiraishi K., Matsuyama H., Takihara H. Pathophysiology of varicocele in the male infertility in the era of assisted reproductive technology. *International Journal of Urology* (2112) 19, 538-550.
16. Smit M. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicolectomy is associated with increased pregnancy rate. *J. Urol.* 2010; 183(1):270-274.
17. Tornaye H.J., Cohlen B.J. Management of male-factor infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012, pp.1-7 doi:10.1016/j.bpobgyn.2012.05.005.
18. Yadollah Ahmadi Asr badr, Fareghi M., Hajir S., Nouri M., Khodabakhsh F., Fouladi R.F. Levels of IL-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Seminal Fluid Spermatic Vein and Peripheral Blood of Patient with varicocele. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health*, 2012, Vol 34, No 4, p8.
19. Zedan H., El-Mekhlafi A.W., El-Noweih A.M., Abd El-Azim N.E., Mostafa T. Soluble Fas and gonadal hormones in infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2009 Feb;91(2):420-424.
20. Zini A., Azhar R., Baazeem A., Gabriel M.S. Effect of microsurgical varicolectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int. J. Androl.* 2010; 34 (1):14-19.
21. Zini A., Al-Hathal N. Varicocele and Oxidative Stress. In: *Studies on Men's Health and Fertility, Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice*, DOI 10.1007/978-1-61779-776-7_18, Springer Science+Business Media, LLC 2012, pp. 399-415.

ABSTRACT

THE STATUS OF IMMUNE SYSTEM AT VARICOCELE PATIENTS THROUGH TREATMENT

HAVRYLYUK A.¹, ЧОПЯК В.¹, НАКОНЕЧНЫЙ А.И.²,
 НАКОНЕЧНЫЙ И.А.², КУРПИШ М.³

¹Medical University named Danylo Galitski, Lviv, Ukraine,

²Institute of Human Genetic, Poznan, Poland

Varicocele is the most common problem in men attending infertility clinics, affecting approximately 35-40% of those with primary infertility and up to 80% of men with secondary infertility. The exact mechanisms by which it influences male fertility is not known. A meta-

analysis showed that semen improvement is usually observed after surgical correction. The effect of surgery treatment on parameters of local and systemic immunity at varicocele patients remains unclear.

The aim of this work was to evaluate (1) semen parameters, populations and subpopulations of immunocompetent cells, pro- and anti-inflammatory cytokines in blood and seminal plasma in control group and of patients with varicocele; (2) to detect the tendency for changing of various semen and immunological parameters after varicolectomy; (3) to set up algorithm in practical recommendations concerning the determination of laboratory parameters for fertility prognosis after surgery.

We found statistically significant differences between seminal parameters in group of patients with varicocele and after varicolectomy (higher counts of ejaculated sperm, sperm motility and Farris-index). We have demonstrated statistically significant decreased levels of T-cytotoxic CD 8+ lymphocytes; increased level of T-regulatory/suppressor CD4+25+ lymphocytes after varicolectomy. After surgery we have found increased level of blood cytokines IL-1 β and IL-10 and decreased level of blood TNF- α . In seminal plasma we found after surgery the increased level of soluble forms of cytokines sIL-1 β , sIL-6 and sIL-10. The results (before and after surgery) differed statistically significant from the control group and were below normal parameters. The findings of local and systemic immunological parameters make a big argument about diminished fertility in the patients after varicolectomy.

Key words: Varicocele. Varicolectomy. Semen parameters. Immunophenotyping. Blood cytokines. Cytokines in seminal plasma. Infertility.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЦЕЛЕ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

ГАВРИЛЮК А.М.¹, ЧОПЯК В.В.¹, НАКОНЕЧНЫЙ А.И.²,
 НАКОНЕЧНЫЙ И.А.², КУРПИШ М.³

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина, ²Институт генетики человека Академии наук Польши, г. Познань, Польша

Варицеле является очень распространенной мужской проблемой, которая клинически проявляется бесплодием, вызывая приблизительно у 30-40% первичное, а у больше чем 80% - вторичное бесплодие. Механизмы, за участием которых варикоцеле влияет на мужскую фертильность, остаются неуточненными. Результаты мета-исследований показали, что варикоцелэктомия улучшает состояние сперматозоидов. Однако влияние хирургического лечения на местный и системный иммунитет пациентов с варикоцеле остается непонятным.

Целью нашего исследования было изучить (1) параметры эякулята, популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток, про- и противовоспалительных цитокинов в крови и семенной жидкости контрольной группы и пациентов с варикоцеле; (2) определить тенденцию к изменениям разных семиологических и иммунологических параметров после варикоцелэктомии; (3) составить алгоритм практических рекоменда-

дацій для використання показателів лабораторних досліджень в прогнозуванні фертильної функції після хірургічної операції.

Ми визначили статистично достовірні відмінності між параметрами еякулята в групах пацієнтів з варикоцелею і після варикоцелектомії (підвищення кількості сперматозоїдів в еякуляті, покращення подвижності сперматозоїдів, підвищення індекса Фарриси). Ми показали статистично достовірне зниження Т-цитотоксических лімфоцитів CD8⁺; підвищення рівня Т-регуляторно/супресорних лімфоцитів CD4⁺25⁺ після варикоцелектомії. Після операції, в крові було показано підвищені рівні цитокінів IL-1β та IL-10 і зниження рівня

TNF-α. В семіній рідині хворих після операції ми визначили підвищення рівнів розчинимих форм цитокінів spIL-1β, spIL-6 і spIL-10. Результати (до і після операції) статистично вірогідно відрізнялися від даних, отриманих в контрольній групі і були нижче параметрів норми. Дані, отримані після дослідження місцевих і системних факторів імунної системи, є серйозним аргументом на користь вірогідності ослаблення фертильної функції у пацієнтів після варикоцелектомії.

Ключові слова: Варикоцеле. Варикоцелектомія. Параметри еякулята. Імунофенотипування. Цитокіни крові. Цитокіни в семіній рідині. Бесплодіє.

УДК 618.145 – 002-091.8:612.017.1+577.112.85:577.218

РОЛЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИЧНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ 2 В ЕНДОМЕТРІОЗНИХ ВОГНИЩАХ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ АСОЦІЙОВАНИМ З БЕЗПЛІДДЯМ

КОВАЛЬ Г.Д., ЧОП'ЯК В.В., КУРЧЕНКО А.І., КУРЧЕНКО І.Ф.

Буковинський державний медичний університет,
Львівський Національний медичний університет ім. Д. Галицького,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Ендометріоз, характеризується ектопічним розростанням ендометрію в позаматковому просторі та зберігаючи свою життєздатність в присутності факторів імунного нагляду попри ектопічність локалізації, являє собою певну «загадку» для науковців всього світу уособлюючи в собі з одного боку проблему «непроханого» автотрансплантата, а з іншого – метастазування.

Ендометріоз спостерігається у 10 - 15% всіх жінок репродуктивного віку і за різними даними від 40% до 50% у жінок з безпліддям [1]. Вважається, що хвороба розвивається в результаті заносу під час ретроградної менструації життєздатних тканин ендометрію в черевну порожнину та існує ряд теорій виникнення ендометріозу. Втім, жодна з існуючих теорій виникнення ендометріозу не має абсолютних переваг перед альтернативними теоріями [2]. Оскільки, майже всі жінки репродуктивного віку володіють певним ступенем ретроградної менструації, передбачається існування інших чинників, які сприяють розвитку і прогресуванню ендометріозу. Однак, не дивлячись на багатолітні дослідження та величезну кількість наукових робіт, присвячених проблемі ендометріозу, патогенез захворювання достеменно не з'ясований. Маловивчені як механізми розвитку самого захворювання так й аспекти здатності ендометріальних клітин до інвазії та розростання. До теперішнього часу отримані дані, які свідчать про те, що існують особливі механізми, які дозволяють ендометріальним клітинам жінок з ендометріозом уні-

кати імунного нагляду. Велику роль у розвитку ендометріозу відводять підвищеній життєздатності ендометріальних клітин хворих на ендометріоз та здатності до проліферації та інвазії та їх (Brenner RM, 2002, Ciavattini A., E.A., 2004, Сотникова Н.Ю. с соавт., 2007). Для уточнення механізмів підвищеної інвазивності ендометріальних клітин особливий інтерес має визначення характеру експресії інтегрінових молекул та матриксних металопротеїназ в ендометрії при ендометріозі. Наявні на сьогоднішній день дані носять найчастіше суперечливий характер (Regidor PA, 1998; Vinatier D, 2000; Chung HW, Lee JY, 2002; Collette T., 2004; Zhou HE, 2005) і не дозволяють зробити однозначний висновок про роль цих факторів в патогенетичних механізмах формування ендометріодних вогнищ [3,4,5].

Матриксні металопротеїнази (ММП) належать до родини Zn²⁺- та Ca²⁺-залежних ендopeптидаз, що приймають участь у ремоделюванні сполучної тканини шляхом руйнування її органічних компонентів при фізіологічних значеннях рН. ММП є незамінними учасниками багатьох фізіологічних процесів - морфогенезу, резорбції та ремоделювання тканин, міграції, адгезії, диференціювання та проліферації клітин. Деградація позаклітинного матриксу ММП відбувається в нормальних повсякденних фізіологічних процесах, таких як загоєння ран, ангиогенез, а також при різних аспектах репродуктивного процесу [11,12,13,14]. Активність ММП контролюється рівнями тканинних або клітинних інгібіторів ме-