

РЕЗЮМЕ

**РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ РІЗНІ МЕТОДИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ**

Дряньська В.Є., Дудар І.О., Шифріс І.М., Гончар Ю.І., Порошина Т.В., Лобода О.М., Крот В.Ф., Савченко В.С.

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

*Вступ.* Цитокини грають провідну роль в запальних процесах та розвитку ендотеліальної дисфункції і тому займають важливе місце в проблемі системного хронічного запалення (СХЗ) у пацієнтів з ХХН V ст., що лікуються методами замісної терапії (ЗНТ).

*Мета роботи* - визначити особливості прозапальних цитокинів та протизапального ІЛ-10, їх динаміку під впливом лікування у хворих (хв) на ХХН V ст., що лікуються методами замісної терапії (ГД, ГДФ, ПД).

*Матеріали і методи.* Обстежено 56 хворих на ХХН V ст., що лікуються методами замісної терапії: 1 гр. - отримують лікування гемодіалізом (ГД) (15 хв), 2 гр – гемодіафільтрацією (ГДФ) (28 хв) і 3 гр – перитонеальним діалізом (ПД) (13 хв). Рівень цитокинів (ІЛ-6, -8, -10, -18, ФНП-б, СЕФР) визначався в сироватках крові за допомогою ІФА.

*Результати.* У хворих на ХХН VД ст., що лікуються з використанням ЗНТ, виявлено достовірно підвищені рівні прозапальних цитокинів крові (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-18) ( $p < 0,001$ ) та важливого фактора ендотеліальної дисфункції - СЕФР, залежно від типу терапії групи 1-3 не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). При порівнянні з здоровими донорами у пацієнтів 3 гр рівень протизапального ІЛ-10 найбільш високий ( $p < 0,001$ ) порівняно з 1 гр ( $p = 0,080$ ) та 2 гр ( $p = 0,043$ ) (відповідно, ГД та ГДФ), а співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 – достовірно більш низьке порівняно з обома іншими групами ( $p = 0,035$ ).

*Заключення.* Високий рівень сироваткових цитокинів підтверджує наявність СХЗ у хворих на ХХН V Д ст., у пацієнтів, що лікуються ПД, відмічено менший ступінь запальних реакцій за даними балансу між про-/протизапальним медіаторами імунітету.

SUMMARY

**BLOOD CYTOKINES LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INCUFICIENCY WHO RECEIVE VARIOUS METHODS OF SUBSTITUTIVE THERAPY**

Driyanska V.E., Dudar I.O., Shifris I., Gonchar Yu.I., Poroshina T.V., Loboda O., Krot V.F., Savchenko V.S.

State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

*Introduction.* Cytokines play the corresponding role in the inflammatory processes and the development of endothelial dysfunction and therefore take an important place in the problem of systemic chronic inflammation (SCI) in patients with chronic renal disease (CRD) of stage V, who are treated with methods of the substitutive renal therapy (SRT).

Aim of the work was to define the specificity of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory IL-10, their dynamics under the influence of treatment in patients (p) with CRD, st.V who were treated by the methods of substitutive therapy (HD, HDF, PD).

*Materials and methods.* There were examined 56 patients with CRD, st. V treated with methods of substitutive therapy: gr.1 received hemodialysis (HD) (15 p), gr. 2 - hemodiafiltration (HDF) (28 p) and gr. 3 – peritoneal dialysis (PD) (13 p). The cytokines levels (IL-6, -8, -10, -18, TNF- $\alpha$ , VEGF) were determined in blood serum by means of IFA-test.

*Results.* The CRD, st. V patients treated with SRT showed really increased levels of pro-inflammatory blood cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) ( $p < 0.001$ ) and VEGF as important factor of endothelial dysfunction, in dependence on SRT the groups 1-3 did not differ ( $p > 0.05$ ). In comparison with healthy donors, in patients of gr. 3 the level of anti-inflammatory IL-10 was the highest ( $p < 0.001$ ) in comparison with gr.1 ( $p = 0.080$ ) and gr.2 ( $p = 0.043$ ) (corresponding HD and HDF), and the ratio IL-18/IL-10 was really more low in comparison with both other groups ( $p = 0.035$ ).

*Conclusion.* The high level of serum cytokines confirms the SCI availability in patients with CRD, st.V; the patients treated with PD showed the lower degree of inflammatory reactions by the data of balance between pro/anti-inflammatory immunity mediators.

© Гаврилюк А.М., 2015

УДК 616.697-02:616.69-008.8-097

ГАВРИЛЮК А.М.

**АНТИСПЕРМАЛЬНІ АНТИТІЛА ЯК ПОКАЗНИК ІМУНОЗАЛЕЖНОГО ЧОЛОВІЧОГО НЕПЛІДДЯ**

GAVRILYUK A.M.

**THE ANTISPERMAL ANTIBODIES AS THE INDEX OF IMMUNODEPENDED MALE INFERTILITY**

Львівський національний медичний університету ім. Данила Галицького  
Danylo Galitsky Lviv National Medical University

Непліддя – це серйозна проблема сьогодення. У світі частка жіночого чинника непліддя становить 30%, чоловічого – 30%, поєдна-

ного – 30%, та ідіопатичного – 10%. За даними Української асоціації репродуктивної медицини, структура непліддя на Україні є дещо іншою –

79,4% становить жіночий чинник, а чоловічий – 20,6%. Чи дійсно існує така велика відмінність? Можливо, вона пояснюється різними підходами до діагностики чоловічого непліддя.

Визначення непліддя – це нездатність пари досягнути вагітності після року відкритого статевого життя. Причини непліддя чоловіків є до кінця не в'ясненими, однак в основному його пов'язують із поганою якістю сперматозоїдів [1]. Інфекції чоловічої статевої системи та запальні процеси є важливими етіологічними факторами непліддя. Їх перебіг залежить від стану імунної системи чоловіка. Також фертильність чоловіка може порушитися через біохімічні зміни у спермі [2]. Крім цього, якість сперми суттєво погіршується під впливом алкоголю, нікотину, професійних шкідливостей, хронічної експозиції до радіоактивного випромінювання, психологічних стресів, тривалого підвищення температури (гаряче літо, тісна білизна), в результаті нервової та загальної перевтоми, а також гострих та хронічних хвороб, навіть внаслідок надваги.

Формування імунозалежного непліддя чоловіків відбувається за двома типами – гуморальним та клітинним. Гіпотетичними механізмами його формування є:

- пошкодження гематогістологічного бар'єру кров-яєчко
- порушення механізмів активної толерантності щодо сперматозоїдів
- утворення антиспермальних антитіл (гострий, хронічний запальний процес; оксидативний стрес тощо)
- недостатність функцій вродженого імунітету
- особлива природа епітопів антигенів сперматозоїдів, тканин яєчок, придатків, простати тощо [3].

Яєчка є так званими «забар'єрними» відносно імунної системи органами. Толерантність імунної системи чоловіка до антигенів сперматозоїдів забезпечує дві групи факторів – так званий анатомічний бар'єр кров-яєчко, та стан імунологічної толерантності. Секвестрацію, або анатомічне відгородження від імунного нагляду, називають пасивним фактором підтримки імунологічної толерантності, а імунорегуляцію за участю різних медіаторів – активним фактором. Суть імунологічної толерантності яєчок полягає в тому, що вона забезпечує механічне відділення всіх аутоантигенів статевої системи від контакту з клітинами імунної системи [5,6]. У імунорегуляції беруть участь два механізми: інгібіція імунної відповіді до спермальних аутоантигенів та блокування синтезу антиспермальних антитіл (АСА). Інгібіція реалізується за рахунок імуносупресивних цитокінів, регуляторно-супресорних Т-лімфоцитів, апоптозу аутореактивних Т-лімфоцитів. Якщо в організмі чоловіка форму-

ється захворювання, в основі якого лежить запальний процес, то імунна система активується, що загрожує відміною імунологічної толерантності та запуском аутоагресії проти їх антигенів антиспермальними антитілами (АСА) [7].

Синтез АСА може бути причиною розвитку аутоімунної реакції, яка веде до імунозалежного непліддя. Найвідомішими причинами синтезу антиспермальних антитіл у чоловіків є: відміна імунологічної толерантності щодо сперматозоїдів; зміни в антигенному складі сперми; розрив гемато-тестикулярного бар'єру внаслідок фізичної, хімічної травми чи інфікування; оральна або анальна експозиція спермальних антигенів до слизових оболонок; вазектомія; агенезія; перенесені інфекції сечостатевої системи; анатомічні вади яєчок (крипторхізм або вивих яєчка); генітальний муковісцидоз; варикоцеле [8].

Хронічний запальний процес доволі часто асоціюється із формуванням аутоімунного синдрому та хвороби. Аутоімунітет (аутоагресія) є комплексною проблемою, яка розвивається у результаті порушення регуляції (тобто відміни толерантності імунної системи до власних аутоантигенів) за участю цитокінів, хемокінів, сигнальних молекул та активізації клітин різних типів [4].

Аутоагресія проти тканини яєчок за участю специфічних аутоантитіл проти аутоантигенів чоловічої статевої системи, яка спричинює непліддя, діагностується як аутоімунний орхіт [9,10]. Його класифікують як: первинний аутоімунний орхіт – ізольоване непліддя у присутності аутоантитіл (АСА чи антитіл проти антигенів базальної мембрани чи семінофорних каналців без наявної системної аутоімунної хвороби у пацієнта) та вторинний аутоімунний орхіт та/або тестикулярний васкуліт, асоційований із системною аутоімунною хворобою [11]. Основою імунопатогенезу аутоімунного орхіту є відміна імунологічної толерантності щодо аутоантигенів чоловічої статевої системи, яка починається із відповіді Т-залежної ланки імунітету проти них, а також проти патогенних мікроорганізмів, якими інфікований пацієнт і які пройшли через бар'єр кров-яєчко [12]. Баланс між запаленням та «імунoprивілегованим» статусом гонад залежить від функцій цитокінів – як прозапальних медіаторів (наприклад TNF- $\alpha$ ), так і інгібіторів запалення (зокрема TGF- $\beta$ ) [13, 14]. Імунні клітини експресують рецептори системи Fas/Fas-ліганд, що приводить до апоптозу сперматоцитів та сперматид [15]. Існують дані, що Toll-like рецептори, ідентифіковані на клітинах Сертолі, посилюють вивільнення прозапальних цитокінів [16].

Зазвичай дослідження чоловічої фертильності проводиться в три етапи: анамнез; клініка – діагностика патології геніталій; параклінічні дані. Крім визначення кількісних та якісних

змін в еякуляті, в останні роки доволі поширеним стало визначення антиспермальних антитіл (АСА). Прості тести для визначення можливої наявності антиспермальних антитіл є легкими у виконанні і дають можливість безпосередньо спостерігати за поведінкою сперматозоїда в шийковому слизі, але інтерпретація результатів є важкою і неоднозначною. До таких тестів належать: контактний тест сперматозоїдів із шийковим слизом; тест пенетрації сперматозоїдами шийкового слизу та посткоїтальний тест. Особливо багато дискусій викликає інтерпретація результатів посткоїтального тесту. На його кінцевий результат мають вплив не тільки імунологічні причини, але і біохімічний склад шийкового слизу та гормональні фактори [8].

Сьогодні існує багато методів визначення антиспермальних антитіл, які дають інформацію про наявність їх у циркуляції або визначають відсоток сперматозоїдів із антитілами, фіксованими на поверхні сперматозоїдів. Досі використовують «старі» класичні аглютинаційні тести. Виконуються також сучасніші дослідження - імунофлуоресцентний тест, радіочутливий антиглобуліновий тест, імуноферментний тест, проточна цитометрія. Найпопулярнішими методами виявлення антиспермальних антитіл є тест MAP (змішана антиглобулінова реакція) та тест з використанням поліакриламідних кульок і фазово-контрастної мікроскопії (IBT – immuno-bead test). Частина з цих методів дає можливість визначити ізотип імуноглобуліну або топографічне місце зв'язування антитіл до сперматозоїда. Але велика різноманітність тестів утруднює порівняння результатів, отриманих в різних лабораторіях. Підбір методу, стандартизація, інтерпретація результатів та їх клінічне значення є предметом тривалої дискусії. Зараз тривають пошуки нових, точніших методів, які найбільше будуть підходити клініцистам [17, 18, 19, 20].

Для чого потрібно визначати антиспермальні антитіла? Щоби виявити ризик формування аутоімунного орхіту. Антитіла, імунні комплекси, цитотоксичні Т-лімфоцити і цитокіни є активними учасниками імунологічних механізмів пошкодження тканин при аутоімунних захворюваннях. У розвитку патологічного процесу зазначені фактори можуть діяти як самостійно, так і спільно. За умов прямої дії аутоантитіл на клітині і тканини:

- 1) активується система комплементу, що сприяє їх руйнуванню
- 2) «включається» механізм антитілозалежного клітинно-опосередкованого лізису, тобто діяльність К-клітин.

У деяких випадках аутоантитіла стимулюють або інгібують функцію клітин без її руйнування. В ураженій тканині спостерігається навколосудинна інфільтрація із наступною активацією клінін-

вої здатності Т-лімфоцитів-цитотоксичних із залученням великої кількості клітин запалення.

Первинний аутоімунний орхіт відноситься до органоспецифічних аутоімунних хвороб. Ці хвороби характеризуються утворенням аутоантитіл чи аутоагресивних Т-цитотоксичних лімфоцитів до антигенів одного органу. В основному це забар'єрні антигени. В умовах патології у «забар'єрних» органах виникають морфологічні зміни, тканини інфільтруються лімфоцитами, паренхіматозні елементи гинуть, розвивається склероз.

Часто аутоантитіла з'являються набагато швидше, ніж клінічні прояви хвороби. Зважаючи на це, своєчасне визначення рівня антиспермальних антитіл, а також їх класу та топографії дозволить насторожити лікаря щодо ризику формування у пацієнта аутоімунного орхіту. Внаслідок імуноопосередкованого пошкодження клітин та органів його статевої системи може розвинути непліддя.

**Метою** цієї роботи було визначити рівень, клас та топографію антиспермальних антитіл у контрольній групі здорових плідних чоловіків та групах чоловіків з непліддям різного ґенезу та довести або заперечити імунний генез непліддя у пацієнтів обстежуваних груп.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

### **Пацієнти**

Нами було обстежено 100 чоловіків ( 27 – здорові чоловіки – контрольна група, 73 – неплідні). Група неплідних чоловіків була розділена на 5 груп: неплідні чоловіки із системними аутоімунними хворобами - 18; неплідні чоловіки із анатомічними порушеннями (варикоцеле) – 22; неплідні пацієнти з соматичною патологією (гепатит А в анамнезі, метаболічний синдром, кардіосклероз, пухлини внутрішніх органів та щитовидної залози в анамнезі, хронічні запальні хвороби урогенітальної зони, ЛОР-органів) – 10; пацієнти з ідіопатичним непліддям – 13; соматично здоров'я чоловіки, дружини яких мали в анамнезі 2-3 ранні викидні - 10). Вік обстежуваних осіб – від 18 до 30 років. Анкети, заповнені обстежуваними, містили інформацію, котра стосувалася загального стану здоров'я, перенесених хвороб у дитинстві і під час пубертатного періоду та потенційного впливу чинників навколишнього середовища (алкоголь, куріння, вплив іонізуючого випромінювання, вплив ліків та нікотину під час вагітності матері тощо). Матеріалом для дослідження були зразки сироватки крові та сім'яної рідини, яку отримували шляхом мастурбації після 4-х діб статевого стримування.

Аналіз еякуляту: зразки сім'яної рідини отримували шляхом мастурбації у чоловіків після статевої абстиненції 3-5 днів. Після розрідження еякуляту його центрифугували 20 хв.

при 3000об/хв, супернатант (сім'яну рідину) відбирали та заморожували при -40°C. Сироватку крові отримували за рутинною процедурою і також зберігали при цій же температурі.

Методи: Стандартний аналіз еякуляту згідно з рекомендаціями ВООЗ. Антиспермальні антитіла визначали, використовуючи непрямий тест з поліакриламідними кульками, навантаженими анти-антиспермальними антитілами до суміші людських імуноглобулінів класів G, A, M (indirect immunobead test – IDIBT) за стандартною методикою [18]. Суть методу полягає у використанні донорських рухливих сперматозоїдів, виділений із еякуляту здорових АСА-негативних чоловіків за технологією swim-up (після інкубації у певному буфері найрухливіші сперматозоїди переходять у фракцію, яка знаходиться у пробірці найвище, після чого відбираються окремо). Ці сперматозоїди відмивали у буфері HAM F-10 з 1% бичачою сироваткою (BSA) та доводили до концентрації 25-30 мільйонів у одному мілілітрі буферу. 100 мікролітрів цієї суспензії змішували із 100 мікролітрами сироватки крові та 200 мікролітрами буферу HAM F-10/ BSA та інкубували 1 год. при 37°C. Після інкубації клітини відмивали у цьому ж буфері та ре суспендували до концентрації 25-30 мільйонів у 1 мілілітрі. П'ять мікролітрів суспензії поліакриловихкульок (5мг/мл) змішували із 10 мікролітрами кінцевої суспензії сперматозоїдів та інкубували у скляній камері 8 хв. при кімнатній температурі. Сперматозоїди оглядали методом фазово-контрастної мікроскопії при збільшенні 400 разів. Рухливі сперматозоїди, які приєднали до своєї поверхні більше як одну кульку рахували як позитивні. Враховували також, до якої частини сперматозоїда (голівка, середина хвостика, хвостик) була зафіксована кулька. Таким чином виявляли загальний відсоток антитіл (суміш різних класів), а потім АСА-позитивні матеріали обстежували далі для визначення окремих класів антиспермальних антитіл та їх топографії за модифікованими методиками [17, 18, 21]

скопії при збільшенні 400 разів. Рухливі сперматозоїди, які приєднали до своєї поверхні більше як одну кульку рахували як позитивні. Враховували також, до якої частини сперматозоїда (голівка, середина хвостика, хвостик) була зафіксована кулька. Таким чином виявляли загальний відсоток антитіл (суміш різних класів), а потім АСА-позитивні матеріали обстежували далі для визначення окремих класів антиспермальних антитіл та їх топографії за модифікованими методиками [17, 18, 21]

**Статистика**

Для оцінки достовірності порівняння результатів у групах чоловіків з непліддям різного генезу із контрольною групою використовували метод Стюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Для виявлення антиспермальних антитіл нами обстежувалася сім'яна рідина та сироватка крові здорових чоловіків із контрольної групи та неплідних чоловіків з непліддям різного генезу. Результати обстеження сім'яної рідини чоловіків з контрольної групи та пацієнтів з непліддям різного генезу подані на рис. 1. Отримані нами дані показали, що у всіх групах обстежуваних пацієнтів у сім'яній рідині було виявлено антиспермальні антитіла. Найвищими показники скринінгового тесту були у групах пацієнтів із соматичною патологією, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні.

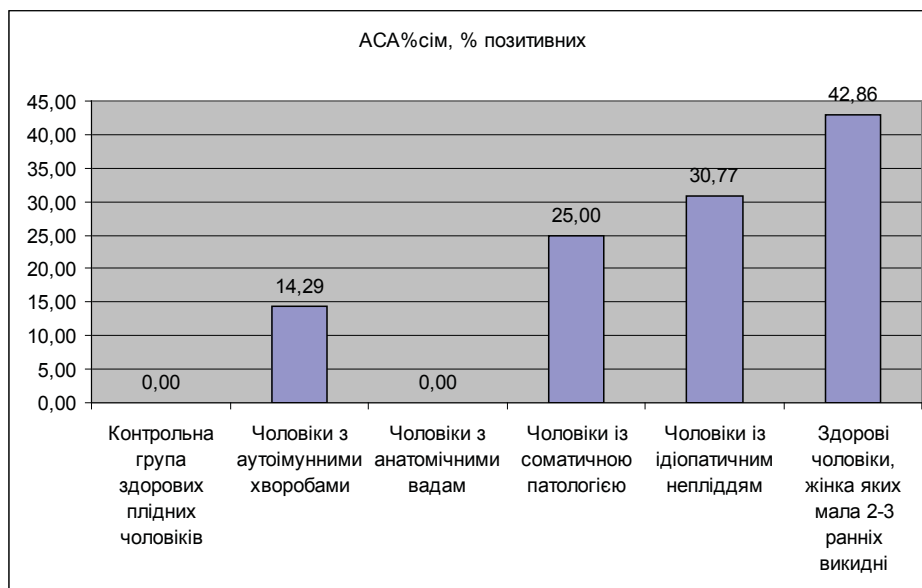


Рис. 1. Антиспермальні антитіла різних класів у сім'яній рідині здорових плідних чоловіків та неплідних пацієнтів з різних груп.

Результати обстеження сироватки крові чоловіків з контрольної групи та пацієнтів з непліддям різного генезу подані на рис. 2. Отримані дані показали, що у всіх групах обстежуваних пацієнтів

у сироватці крові було виявлено антиспермальні антитіла. Найвищими показники скринінгового тесту були у групах пацієнтів із аутоімунними хворобами та ідіопатичним непліддям.

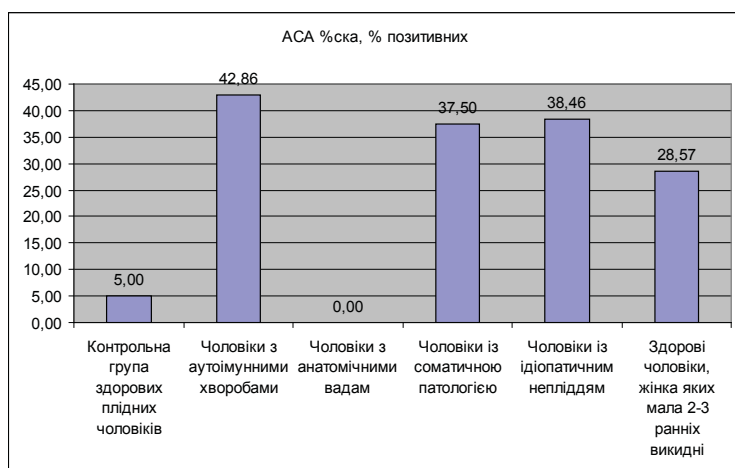


Рис 2. Антиспермальні антитіла різних класів у сироватці крові здорових плідних чоловіків та неплідних пацієнтів з різних груп.

Визначення класу антиспермального антитіла має велике значення. Нами було виконане визначення класу антиспермальних антитіл у всіх групах. Результати подані на рис. 3 і 4.

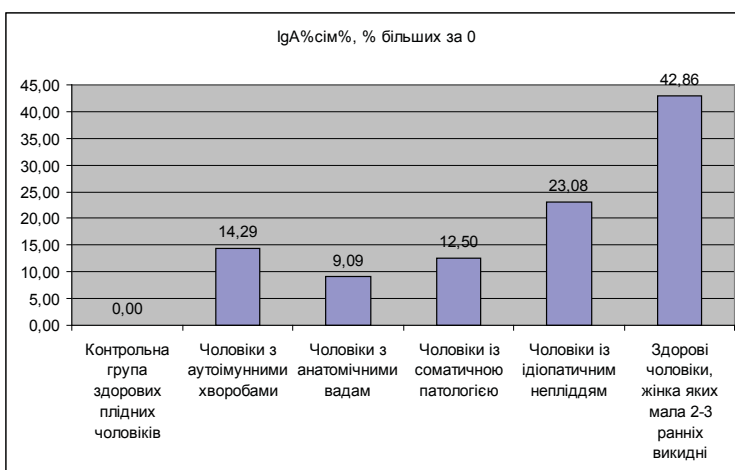


Рис. 3. Визначення антиспермальних антитіл класу IgA у сім'яній рідині пацієнтів досліджуваних груп

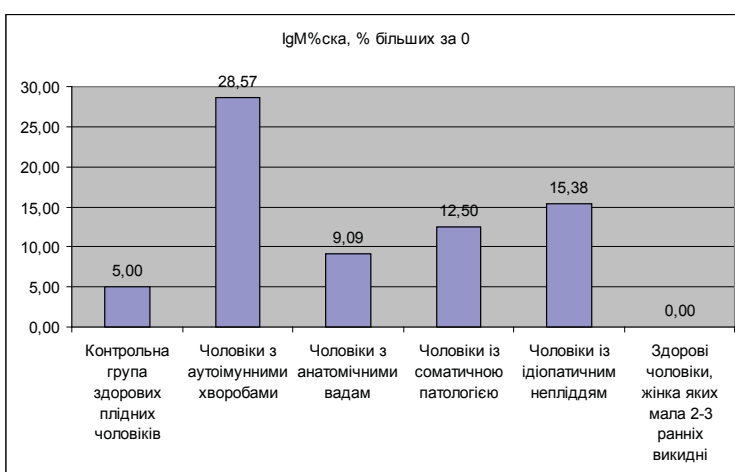


Рис. 4. Визначення антиспермальних антитіл класу IgM у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп

При ідентифікації класів антиспермальних антитіл було виявлено, що у сім'яній рідині всіх обстежуваних неплідних чоловіків виявлялися антитіла класів Ig G (не у всіх групах) та Ig A, антитіла класу Ig M не виявили. Антитіла класу Ig A були виявлені у всіх групах обстежуваних неплідних чоловіків, найвищі показники були також у групах чоловіків із ідіопатичним непліддям

та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні. Антитіла класу Ig G виявили тільки у групах чоловіків із ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні.

Важливим є факт, що при виконанні скринінгового тесту (тобто сумарного визначення антиспермальних антитіл IgG, IgA, IgM) рівень

АСА у групі хворих з анатомічними вадами (варикоцеле) показав низький результат, який відобразити на малюнку було практично неможливо. Проте при окремому визначенні антиспермальних антитіл класів IgA та IgM було показано, що у сім'яній рідині таких хворих не міститься АСА класу IgG, але виявлена незначна кількість IgA  $0,23 \pm 0,16\%$ . У сироватці крові цих пацієнтів виявлені АСА класів IgG  $0,32 \pm 0,32\%$ , IgA  $0,09 \pm 0,09\%$  та IgM  $0,45 \pm 0,34\%$ . Такі дані зайвий раз підтверджують всю відносність виконання скринінгових тестів та підтверджують необхідність окремого визначення різних класів антитіл.

У групі практично здорових плідних чоловіків виявлено незначну кількість антиспермальних антитіл IgM  $0,10 \pm 0,10\%$ , АСА-позитивними (відмінними від 0) було  $5,00 \pm 4,87$  пацієнтів. Очевидно, це число не є статистично достовірною величиною.

Походження антитіла (системне/місцеве) є дуже важливим. Активна імунна відповідь за гуморальним типом може відбуватися місцево, у сім'яній рідині, і антитіла класу IgA не проникають у кровообіг. АСА, які синтезуються місцево, тобто у сім'яній рідині, мають більш суттєве значення в порівнянні з виявленими у сироватці. Якщо АСА проникають до яйцеводів або фолікулярної рідини, то здійснюють безпосередній вплив на процес запліднення і розвиток зародка [7, 21].

Антитіла до сперматозоїдів зв'язуються з ними в сім'яній рідині. Більшість методів їх виявлення призначені саме для антитіл, зв'язаних із поверхнею. Антиспермальні антитіла тільки класів IgG та IgA були знайдені у суттєвих кількостях в біологічних рідинах репродуктивного тракту, тому в першу чергу потрібно визначати їх [36].

При ідентифікації класів антиспермальних антитіл було виявлено, що у сироватці крові всіх обстежуваних неплідних чоловіків виявлялися усіх трьох класів - Ig G, Ig A, але найбільш значимими були антитіла класу Ig M. Найвищий рівень антитіл класу Ig G виявили у групах чоловіків із соматичними хворобами, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні. Найвищі рівні антитіл класу Ig A були виявлені у групі чоловіків із ідіопатичним непліддям. Найвищі рівні антитіл класу Ig M були виявлені у чоловіків із аутоімунними хворобами. У літературі є дані щодо підвищення рівнів антиспермальних антитіл класу Ig A та класу Ig G.

Антиспермальні антитіла класу Ig A є більш небезпечними, в тому числі з огляду їх здатності активувати комплемент, який може зруйнувати мембрану сперматозоїда. АСА, які виявляються у сім'яній рідині і сироватці периферичної крові, є вільними антитілами. Такі антитіла ослаблюють здатність сперматозоїдів до запліднення на різних етапах цього процесу. Вони негативно

впливають на виживання та рухливість сперматозоїдів, їх пенетрацію через шийковий слиз, взаємодію сперматозоїд – яйцеклітина та ранні етапи розвитку зародка.

Антиспермальні антитіла класу Ig G здатні запускати і цитотоксичні механізми, і активувати комплемент, але вважаються менш небезпечними. Крім того, вони можуть бути перехресно реагуючими (наприклад, до *Chlamydia trachomatis*), тобто первинно утворюватися проти подібних до спермальних антигенів на клітинах патогенних мікроорганізмів, а вже потім фіксуватися на мембрані сперматозоїда.

Щодо підвищення рівня антиспермальних антитіл класу Ig M, то це можна пояснити його природою. Ig M є малоспецифічним антитілом, бере участь у формуванні первинної імунної відповіді; не проникає через судинну стінку та плаценту; активує систему комплементу за класичним шляхом. Так як до Ig M відносяться бактеріолізину, цитолізину, резус-фактор, ревматоїдний фактор, ізогемаглютиніни, можемо пояснити його найвищий рівень у групі хворих з аутоімунними хворобами як ознаку формування першої хвилі аутоімунізації.

Визначали також топографію антиспермальних антитіл, тобто місце на сперматозоїді, до якого фіксується антитіло. У групах здорових чоловіків, чоловіків з аутоімунними хворобами та анатомічними вадами було виявлено тільки топографічну локалізацію Tt (кінець хвостика). У групах чоловіків із соматичною патологією, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, виявляли антитіла з топографічною локалізацією H (голівка), T (середина хвостика) та Tt (кінець хвостика). Рівень антитіл з локалізацією H у групах чоловіків із соматичною патологією був біля 3-5%, у соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, рівень таких антитіл становив 10-12%. Найвищим рівень антитіл локалізації H був у групі чоловіків із ідіопатичним непліддям і становив 30-33%. Виявлення топографічної локалізації прикріплення антиспермального антитіла до сперматозоїда має велике значення у підборі методу екстракорпорального запліднення. Так, якщо у чоловіка є антиспермальні антитіла локалізації T та Tt, то їх наявність відображається у першу чергу на рухливості сперматозоїдів. Тому парам, у яких чоловік має подібну проблему, показане застосування методу інтрацитоплазматичного введення сперматозоїда у яйцеклітину. Якщо у чоловіка переважають сперматозоїди з локалізацією H, то прогноз такої вагітності є негативний. Типовий імунологічний механізм формування фіксованих на поверхні клітини імунних комплексів - це прикріплення такого антитіла до мембрани сперматозоїда. Це може привести до руйнування його

голівки включно із пошкодженням хромосомного матеріалу всередині. Запліднення яйцеклітини таким сперматозоїдом може закінчитися формуванням генетично неповноцінного зародка, який буде елімінований з організму жінки на ранніх термінах вагітності.

Антиспермальні імунні реакції передують заплідненню і свою деструктивну роль проявляють вже в процесі сперматогенезу, спричинюючи олігозооспермію чи навіть азооспермію. Активація клітинного типу імунної відповіді або синтез цитотоксичних антитіл може привести до знищення тканини яєчка та придатків. АСА, які зв'язуються зі сперматозоїдами, що виходять поза межі яєчка, можуть утруднювати їх подальше переміщення по сім'яносних шляхах. Антитіла, локалізовані на головці сперматозоїдів, можуть гальмувати акросомальну реакцію, яка забезпечує пенетрацію сперматозоїдів через прозору оболонку [8]. Вони можуть викликати пошкодження генетичного матеріалу всередині сперматозоїда та завмиранням зародків на ранніх термінах [2].

АСА у сироватці крові та/або сім'яній рідині виявляються у 5-12% неплодних пацієнтів із первинним аутоімунним орхітом [12]. При вторинному орхіті, спричиненому системною аутоімунною хворобою, АСА виявили у 7% чоловіків із хронічними ревматичними хворобами. Ці чоловіки не мали інших причин для формування АСА (варикоцеле, травма яєчок тощо) [22].

Однією із найбільш частих причин чоловічого неплоддя є варикоцеле. Варикоцеле – це варикозне розширення вен лозоподібного сплетіння калитки. Варикоцеле, в т.ч. його безсимптомні форми, вважають причиною неплоддя за наявності патологічних змін еякуляту [24]. Дослідники варикоцеле допускають наявність аутоімунітету як причину пошкодження сперматогенезу [25]. Венозний застій сприяє продовженню експозиції імунокомпетентних клітин до спермальних антигенів, що при імуносупресивному статусі в організмі може дати старт антиспермальному імунітету. Питання стосовно ролі варикоцеле у виникненні чоловічого неплоддя дискутується [26, 27].

У 50% неплодних чоловіків неможливо знайти причину неплоддя, і тоді його ідентифікують як ідіопатичне. При ідіопатичному неплодді більшість змін у сперматозоїдах пов'язані з високим рівнем продуктів реактивного кисню, або кисневих радикалів (КР). Посилена продукція КР спричинює кисневе пошкодження клітинних ліпідів, білків та ДНК [28]. Це приводить до зменшення рухливості сперматозоїдів, пошкодження мембрани на акросомі та нездатності запліднити яйцеклітину [20, 29, 30]. Основним джерелом КР є активовані лейкоцити. Якщо є інфекція, синтез прозапальних цитокінів (IL-8 та TNF- $\alpha$ ) лейко-

цитами зростає, що може посилити перекисне окислення ліпідів в мембранах сперматозоїдів до рівнів, які є загрозливими для запліднюючої здатності [31, 32]. У таких хворих дослідниками були виявлені АСА, фіксовані на мембранах сперматозоїдів. Ці комплекси були здатні активувати метаболічні процеси в сперматозоїді, стимулювати продукцію вільних кисневих радикалів, порушувати акросомальну реакцію та пошкоджувати цілу клітину [7].

До найбільш поширених хвороб та станів, котрі супроводжуються розладами репродуктивної системи у чоловіків, є захворювання печінки, гемохроматоз, хронічна анемія, хронічна ниркова недостатність, захворювання спинного мозку, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушінга, цукровий діабет, ожиріння, ВІЛ-інфекція, злоякісні пухлини, екстремальні стани (стрес). Зокрема, основними причинами зниження репродуктивної функції при злоякісних пухлинах є знижений рівень тестостерону, підвищений – прогестерону, пролактину, порушення сперматогенезу (олігоспермія) [33].

Точки зору на патогенез чоловічого неплоддя є різними. Ще наприкінці 90-х років минулого століття назбиралося стільки різноманітної інформації про АСА та їх вплив на фертильність, що між різними науковими школами виникла майже конфліктна ситуація. Одними дослідниками були виявлені АСА, фіксовані на мембранах сперматозоїдів у частині голівки, які робили неможливою акросомальну реакцію. У інших виникла нова концепція антиспермального імунітету, яка ґрунтувалася на змінах у самих сперматозоїдах внаслідок їх зв'язування з антитілами [7]. Найстійкіша теорія чоловічого неплоддя базується на антиспермальному аутоімунітеті, спричиненому зміною функцій В-лімфоцитів під впливом тестостерону та 17 $\beta$ -естрадіолу, що підвищує продукцію імуноглобулінів [34].

Вченими була створена модель експериментального аутоімунного орхіту (ЕАО). Його вивчення має допомогти пролити світло не тільки на органо-специфічний аутоімунітет, але також і на системну і місцеву регуляцію, яка в нормі не допускає хвороби у яєчках. Найкраще на сьогоднішній день вивчений механізм руйнування бар'єру кров-яєчко внаслідок запалення, викликаного цитокінами [35].

При аутоімунному орхіті людини типове патологічне майбутнє характеризується важким васкулітом, який веде до гострого та хронічного запалення з лімфоцитарними інфільтратами, фіброзним некрозом судин, семінофорних тубул, perisrteritis та інфаркту репродуктивної системи [36].

Важливим доказом аутоімунного орхіту є присутність АСА. Їх можна знайти у сім'яній рідині та плазмі крові у чоловіків, а також у цер-

вікальному слизі, рідині Фалопієвих труб чи фолікулярній рідині жінок. Присутність АСА може привести до імобілізації сперматозоїдів. які мають суттєво пошкоджену рухливість, змінену акросомальну реакцію, здатність пенетрувати церві кальний слиз, зв'язуватися із прозорою зоною яйцеклітини, забезпечувати взаємодію сперматозоїд – яйцеклітина. АСА можуть пошкоджувати імплантацію та/або затримувати розвиток ембріона.

АСА впливають не тільки на пластичність мембран сперматозоїдів. але також на інтеграцію ДНК у їх ядрі. Пошкодження ядра сперматозоїдів кінцево асоціюється із пошкодженням функції сперматозоїда, і, відповідно, з чоловічим непліддям [36].

Таким чином, в результаті виконаних досліджень було показано, що у всіх групах неплідних чоловіків наявні антиспермальні антитіла і у сім'яній рідині, і у сироватці крові. Отримані дані в загальному корелюють із літературними даними, але є більш точними, бо визначають клас та топографію антиспермальних антитіл. На основі цих результатів виявилось, що найбільш вагомий аутоімунний компонент у формуванні непліддя є у групах чоловіків із соматичною патологією, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні.

## ВИСНОВКИ

1. У групах пацієнтів із соматичною патологією, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, рівні антиспермальних антитіл класів Ig G та Ig A у сім'яній рідині є найвищими.
2. У групах пацієнтів із аутоімунними хворобами, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, рівні антиспермальних антитіл класів Ig G, Ig A, Ig M. у сироватці крові є найвищими.
3. Топографічна локалізація антитіл Tt була виявлена у групах чоловіків з аутоімунними хворобами та анатомічними вадами.
4. У групах чоловіків із соматичною патологією, ідіопатичним непліддям та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, виявляли антитіла з топографічною локалізацією H, T та Tt.

## ЛІТЕРАТУРА

1. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility [Електронний ресурс] /Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., Diemer T., Kopa Z., Dohle G., Krausz C. // The 2012 Update European Urology (2012) - N of Pages 9- Режим доступу до журналу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>.

2. Kurpisz M., Molekularne podstawy interakcji pomiędzy plemnikiem a komorka jajowa/ Marian Semczuk, Maciej Kurpisz. Andrologia.- Warszawa.- Wydawnictwo Lekarskie PZWL.- 2006.- 375 s.
3. Kort H.I. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality/ Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W., Mitchell-Leef D., Shapiro D.B., Witt M.A., Roudebush W.E // Journal of Andrology.- 2006.-Vol.27.-N 3.-P.450-452.
4. Gravano D.M. Promotion and prevention of autoimmune disease by CD 8+ T cells/ Gravano D.M., Hoyer K.K.//Journal of Autoimmunity.-2013.-Vol.45.-P. 68-79.
5. Stefanini M. Mechanisms of immune tolerance in the testis: influence of local factors/ Stefanini M., De Cesaris P., Filippini A. Sex Origin and Evolution. -U.Z.I.- Mucchi, Modena.- 2006.- 306 p.
6. Гаврилюк А.М. Імунозалежні причини чоловічого непліддя/ Гаврилюк А.М. Чоп'як В.В., Наконечний А.Й., Каменічна М., Курпіш М.// Профилактика и лечение заболеваний у мужчин.- 2010.- №4/2(32).- С.6-14.
7. Гаврилюк А.М. Роль антиспермальних антитіл у патогенезі імунозалежного чоловічого непліддя /Гаврилюк А.М. Чоп'як В.В., Наконечний А.Й., Курпіш М., Каменічна М.//Медицинские аспекты здоровья мужчины.- 2012.- №2(4).- С.52-59.
8. Kamieniczna M. Immunobiologia nasienia / Marian Semczuk, Maciej Kurpisz Andrologia.- Warszawa.- Wydawnictwo Lekarskie PZWL.- 2006.- 375 s.
9. Shibahara H. Diagnosis and treatment of immunologically infertile women with sperm-immobilizing antibodies in their sera/ Shibahara H. Korryyama J., Shiraishi Y., Hirano Y., Suzuki M., Koyama K.// J Reprod Immunol.-2009.-Vol.83.- P.139-144.
10. Jarazo-Dietrich S. Upregulation of nitric oxide synthase-nitric oxide system in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis/ Jarazo-Dietrich S., Jacobo P. Pérez C.V., Guazzone V.A., Lustig L., Theas M.S.// Immunobiology.-2012.-Vol.17.- P. 778-787.
11. Silva C.A. Autoimmune orchitis/ Shoebfeld Y., Gershwin M.E. Diagnostic criteria in autoimmune diseases –California.- Springer Science.- 2008.- 290 p.
12. Silva C.A. Cutting-Edge Issues in Autoimmune Orchitis/ Silva C.A., Cocuzza M., Borba E.F., Bonfa E.// Clinic Rev Allerg Immunol.-2012.-Vol. 42.-P.256-263.
13. Jacobo P. Testicular autoimmunity/ Jacobo P.,Guazzone V.A., Theas M.S.// Autoimmun Rev.- 2011.-Vol.10.- P. 201-204.
14. Lombardo F. Antisperm immunity in assisted reproduction/Lombardo F., Gandini L., Lenzi A., Dondero F.//Journal of Reproductive Immunology.- 2004.-Vol.62.-P.101-109.
15. Theas S. Germ cell apoptosis in autoimmune orchitis: involvement of the Fas-FasL system/ Theas S., Rival C., Lustig L. //Am J Reprod Immunol.- 2003.-Vol.50.-P.166-176.
16. Wu H. Expression patterns and functions of toll-like receptors in mouse Sertoli cells/ Wu H.,Wang H., Xiong W., Chen S., Tang H., Han D.// Endocrinology.- 2008.-Vol.149.-P.4402-4412.



17. Domagala A. Sperm antigens recognize by antisperm antibodies present in sera of infertile adults and prepubertal boys with testicular failure/ Domagala A., Kamieniczna M., Kurpisz M.// International Journal of Andrology.-2000.-Vol. 23.- P.150-155.
18. Domagala A. Antisperm antibodies in prepubertal boys and their reactivity with antigenic differentiated spermatozoa/ Domagala A., Kamieniczna M., Kurpisz M.// Am. J.Reprod. Immunol.- 1998.-Vol. 40.- P.223-229.
19. Fernandes M.F. Human Exposure to endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for hypoadiadas and cryptorchidism/ Fernandes M.F., Olmos B., Granada A., Lopez-Espinosa M.J.//Environmental Health Perspectives.- 2007.-Vol.115.-P.8-14.
20. Гаврилюк А.М. Чоловіче непліддя – нові перспективи діагностики/ Гаврилюк А.М., Курпіш М., Віланд Е., Фрончек М., Вацлавська А., Мідро А.// Медицинские аспекты здоровья мужчины.-2011.- №2.- С.10- 21.
21. Domagala A. Antisperm antibodies in reubertal boys with cryptorchidism/ Domagala A., Havryluk A., Nakonechnyj A., Chopyak V., Kurpisz M.// Archives of Andrology.- 2006.- Vol. 52.-P. 411-416.
22. Shiraishi Y. Incidenct od antisperm antibodies in males with systemic autoimmune diseases/ Shiraishi Y.,Shibahara H., Koriyama J., Hirano Y., Okazaki H., Minota S., Suzuki M.//Am J Repros Immunol.-2009.- Vol.61.- P.183-189.
23. Soares P.M. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus/ Soares P.M. Borba E.F., Bonfa E., Hallak J., Correa A.L., Silva C.A.// Arthritis Rheum.- 2007.-Vol. 56.-P.2352-2361.
24. Поворознюк М.В. Поширеність та основні причини безпліддя у чоловіків//Медицинские аспекты здоровья мужчины.- 2012.- №3(5).- С.62-70.
25. Al-Daghistani H.I. Evaluation of Serum Testosterone, Progesterone, Seminal Antisperm Antibody, and Fructose Levels among Jordanian Males with a History of Infertility [Електронний ресурс] / Al-Daghistani H.I. Hamad A.- W. R., Abdel-Dayem M., Al-Swaifi M., Zaid M.A.// Biochemistry Research International. 2010, Article ID 409640.-N of Pages 8 – Режим доступу до журналу: doi:10.1155/2010/409640.
26. Shiraishi K. Pathophysiology of varicocele in the male infertility in the era of assisted reproductive technology/ Shiraishi K., Matsuyama H., Takihara H.// International Journal of Urology.- 2012.- Vol.19.- P.538-550.
27. Гаврилюк А.М. Вплив варикоцеле на чоловічу репродуктивну функцію/ Гаврилюк А.М., Чоп'як В.В., Кріль І.Й., Ломіковська М.П., Наконечний А.Й., Наконечний Й.А., Курпіш М.//Медицинские аспекты здоровья мужчины.- 2013.- №4(11).- С.35-42.
28. Kim H.H. Flow cytometric characterization of apoptosis and chromatin damage in Spermatozoa/ Kim H.H, Funaro M., Maxel S., Gokdstein M., Schlegel P.N., Paduch D.A.// Reproductive BioMedicine.- 2013.- Vol.26.- P. 393-395.
29. Hsieh Y.-Y. Seminal malondialdehyde concentration but not glutathione peroxidase activity is negatively correlated with seminal concentration and motility/ Hsieh Y.-Y., Chang Ch.-Ch., Lin Ch.-Sh. //Int. J. Biol. Sci.-2006.-Vol.2.-N 1.- P.23-29.
30. Tavilani H. Malondialdehyde levels in sperm and seminal plasma of astenozoospermic and its relationship with semen parameters/ Tavilani H., Doosti M., Saeidi H.//Clinica Chimica Acta.-2005.- Vol.356.-N 1.-P.199-203.
31. Martinez P. Sperm lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokines/ Martinez P., Proverbio F., Camejo M.I //Asian J. Androl.-2007.-Vol.9.-N 1.- P.102-107.
32. Гаврилюк А.М. Цитокинова регуляція чоловічої плідної функції / Гаврилюк А.М., Чоп'як В.В., Кріль І.Й., Влох Н.М., Шваліковська Р.Д., Курпіш М.//Медицинские аспекты здоровья мужчины.-2013.- №1(7).- С.28-38.
33. Грачева О.О. Андропоуза: современное состояние проблемы/ Грачева О.О., Литвак Е.О.// Медицинские аспекты здоровья мужчины.- 2012.- №3(5).- С.29-33
34. Peeva E. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes/ Peeva E., Zouali M.//Immunology Letters.- 2005.- Vol.101.- P.123-14.
35. Hedger M.P. Cytokines and the immuno-testicular axis/ Hedger M.P., Meinhardt A. // J Reprod Immunol.- 2003.- Vol. 58.- P.1-26.
36. Silva C.A. Cutting-Edge Issues in Autoimmune Orchitis/ Silva C.A., Cocuzza M., Borba E.F., Bonfa E. //Clinic Rev Allerg Immunol.- 2012.- Vol.42.- P.256-263.

**РЕЗЮМЕ**

**АНТИСПЕРМАЛЬНІ АНТИТІЛА ЯК ПОКАЗНИК ІМУНОЗАЛЕЖНОГО ЧОЛОВІЧОГО НЕПЛІДДЯ**

*Гаврилюк А.М.*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Непліддя – це нездатність сімейної пари досягнути вагітності протягом року відкритого статевого життя. Причини чоловічого непліддя постійно вивчаються, однак є докази, що погана якість сперматозоїдів асоційована із непліддям. Інфекція чоловічої статевої системи та запалення є важливими етіологічними факторами непліддя. У зв'язку з цим також має значення стан імунної системи та наявність антиспермальних антитіл.

Метою нашої роботи було визначити рівні, класи та топографію антиспермальних антитіл у здорових чоловіків та з контрольної групи та в групах чоловіків із непліддям різного генезу та підтвердити чи заперечити імунну причину непліддя в групах чоловіків із непліддям різного генезу.

Було обстежено 100 чоловіків ( 27 – здорові чоловіки з контрольної групи та 73 – неплідні чоловіки). Рівні, класи та топографію антиспермальних антитіл визначали у сім'яній рідині та сиворотці крові за допомогою непрямого тесту з поліакриламідними

кульками, навантаженими анти-антиспермальними антитілами.

Ми визначили статистично достовірні відмінності між контрольною групою та групами неплодних чоловіків із соматичною патологією, ідіопатичним неплоддям та чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, по рівнях антиспермальних антитіл класів Ig G та Ig A в сім'яній рідині. Також ми визначили статистично достовірні відмінності між контрольною групою та групами неплодних чоловіків з аутоімунними хворобами, ідіопатичним неплоддям та чоловіків, дружини яких мали ранні викидні по рівнях антиспермальних антитіл класів Ig G, Ig A та Ig M у сироватці крові. Результати, отримані в групі чоловіків з анатомічними порушеннями та аутоімунними хворобами, вказали на топографічне розміщення антиспермальних антитіл, визначене як Tt. Результати, отримані в групах чоловіків із соматичною патологією, ідіопатичним неплоддям та чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, вказали на топографічне розміщення антиспермальних антитіл, визначене як H, T та Tt. Ці знахідки (особливо в сім'яній рідині) можуть вказувати на підвищений ризик формування імунозалежного неплоддя у чоловіків із соматичною патологією, ідіопатичним неплоддям та чоловіків, дружини яких мали ранні викидні.

**Ключові слова:** Імунологічно привілейований статус чоловічих гонад. Запалення. Антиспермальні антитіла в сироватці крові. Антиспермальні антитіла в сім'яній рідині. Чоловіче неплоддя.

## РЕЗЮМЕ

### АНТИСПЕРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИММУНОЗАВИСИМОГО МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

*Гаврилюк А.М.*

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Бесплодие – это неспособность семейной пары достичь беременности на протяжении года открытой половой жизни. Причины мужского бесплодия постоянно исследуются, однако есть доказательства, что плохое качество сперматозоидов ассоциировано с бесплодием. Инфекция мужской половой системы и воспаление являются важными этиологическими факторами бесплодия. В связи с этим также имеет значение состояние иммунной системы и наличие антиспермальных антител.

Целью нашей работы было определить уровни, классы и топографию антиспермальных антител у здоровых мужчин из контрольной группы и в группах мужчин с бесплодием различного генеза и подтвердить или отклонить иммунологическую причину бесплодия в группах мужчин с бесплодием различного генеза.

Было обследовано 100 мужчин (27 – здоровые мужчины из контрольной группы и 73 – бесплодные мужчины). Уровни, классы и топографию антиспермальных антител определяли в семенной жидкости и сыворотке крови с помощью непрямого теста с полиакриламидными шариками, нагруженными анти-

антиспермальными антителами.

Мы определили статистически значимые различия между контрольной группой и группами неплодных мужчин с соматической патологией, идиопатическим бесплодием и мужчин, жены которых имели ранние выкидыши, по уровнях антиспермальных антител классов Ig G и Ig A в семенной плазме. Также мы определили статистически значимые различия между контрольной группой и группами бесплодных мужчин с аутоиммунными заболеваниями, идиопатическим бесплодием и мужчин, жены которых имели ранние выкидыши, по уровнях антиспермальных антител классов Ig G, Ig A и Ig M в сыворотке крови. Результаты, полученный в группах мужчин с анатомическими нарушениями и аутоиммунными болезнями, указали на топографическое размещение антиспермальных антител, определенное как Tt. Результаты, полученные в группах мужчин с соматической патологией, идиопатическим бесплодием и мужчин, жены которых имели ранние выкидыши, указали на топографические размещения антиспермальных антител, определенные как H, T и Tt. Эти находки (особенно в семенной жидкости) могут указывать на повышенный риск формирования иммунозависимого бесплодия у мужчин с соматической патологией, идиопатическим бесплодием и мужчин, жены которых имели ранние выкидыши.

**Ключевые слова:** Иммунологически привилегированный статус мужских гонад. Воспаление. Антиспермальные антитела в сыворотке крови. Антиспермальные антитела в семенной жидкости. Мужское бесплодие.

## SUMMARY

### THE ANTISPERMAL ANTIBODIES AS THE INDEX OF IMMUNODEPENDENT MALE INFERTILITY

*Gavrilyuk A. M.*

Danylo Galitsky Lviv National Medical University

Infertility is defined as inability of couples to achieve pregnancy following the one year of unprotected intercourse. The incidence of infertility in men is still difficult to establish, however current evidence suggests that the poor semen is associated with infertility.

Male reproductive tract infection and inflammation are important aetiological factors of infertility. The status of immune system and the presence of antisperm antibody are associated with infertility too.

The aims of this work were: (1) to detect the levels, classes and topography of antisperm antibodies in control group of healthy men and in different groups of infertile men; (2) to prove or to abolish the immunological reason of infertility in different groups of infertile men.

Observations were carried out in a group of 100 men (27 – healthy controls and 73 – with infertility). The levels, classes and topography of antisperm antibodies were determined in seminal plasma and blood serum by using indirect immunobead test – IDIBT).

We have found statistically significant differences between control group and groups of infertile patients with somatic pathology, idiopathic infertility and men with early miscarriage in wives in levels of antisperm antibodies classes Ig G and Ig A in seminal plasma.

Also we have found statistically significant differences between control group and groups of infertile patients with autoimmune diseases, idiopathic infertility and men with early miscarriage in wives in levels of antisperm antibodies classes Ig G, Ig A and Ig M in blood serum. The results obtained in a group of patients with autoimmune diseases and a group with anatomical disturbances indicated the topography of antisperm antibodies named Tt. The results obtained in a group of patients with somatic pathology, idiopathic infertility and men

with early miscarriage in wives indicated the topography of antisperm antibodies named H, T and Tt. These findings (especially in semen plasma) may indicate a big concern of the risk of formation of immunodepending infertility in the males with somatic pathology, idiopathic infertility and men with early miscarriage in wives.

**Key words** Immunoprivileged status of male gonads. Inflammation. Blood serum antisperm antibodies. Seminal plasma antisperm antibodies. Male infertility.

© Курченко І.Ф., Абрамова Н.О., Пашковська Н.В., Курченко А.І., 2015

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

*АБРАМОВА Н.О., ПАШКОВСЬКА Н.В., КУРЧЕНКО А.І., КУРЧЕНКО І.Ф.*

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД PRO197LEU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА GPX 1 ТА КОРЕКЦІЯ ВІЯВЛЕНИХ ЗМІН ЗА ДОПОМОГОЮ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

*ABRAMOVA N.O, PASHKOVSKA N.V., KURCHENKO A.I., KURCHENKO I.F.*

### **CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL FUNCTIONAL INDICATORS DEPENDING ON PRO197LEU POLYMORPHISM OF GPX 1 GENE AND CORRECTION OF DIAGNOSED CHANGES USING SODIUM SELENITE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

Буковинський державний медичний університет, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

Bukovynian state medical university, Bogomolets National Medical University

Одним із важливих для функціонування організму селеноензимом є цитоплазматична глутатіонпероксидаза (GPX 1), котра присутня у всіх тканинах людського тіла, і приймає участь в детоксикації пероксиду водню та продуктів пероксидного окислення ліпідів, адже каталізує взаємодію відновленого глутатіону із цими речовинами [6, 11]. Відомо, що чимало патологічних процесів в організмі розвиваються внаслідок порушення механізмів антиоксидантного захисту. Зокрема, у осіб із інсулінорезистентністю, що супроводжується гіперглікемією та підвищеною продукцією цитокінів, виникає оксидативний стрес. Накопичення вільних радикалів, активує фактори транскрипції, такі як NF-κB, що запускають процес вивільнення прозапальних цитокінів [9]. Зростання вільних радикалів призводить до пероксидного окислення ліпідів клітинних біомембран, розвитку атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції [12].

Для вивчення залежності даних процесів від порушення окисно-відновного гомеостазу, ми вивчали одонуклеотидний поліморфізм гену GPX 1. Людський ген GPX 1 локалізований в 3p21 хромосомі та складається із двох екзонів. Відомо декілька одонуклеотидних варіантів поліморфізму даного гена, ми ж вивчали Pro197Leu поліморфізм,

при якому в позиції 593 амінокислота цитозин (C) замінюється на тимін (T) (C593T), результатом чого є заміна амінокислоти пролін на лейцин в кодоні 197. Дана мутація відноситься до функціональних місенс-поліморфізмів [7]. Pro-алель є «диким», в той час як Leu-алель являється «мутантним». Присутність Leu-алелю спричиняє зниження чутливості GPX 1 до стимулюючих факторів [7].

Відповідно до даних літератури, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та на тлі метаболічного синдрому (МС), знижений рівень селену в сироватці крові порівняно із здоровими особами [10]. Важливо розробити терапевтичні методи корекції ендотеліальної дисфункції на тлі МС, враховуючи патогенетичні механізми, що лежать в їх основі. Варто приділити увагу препаратом селену, адже, крім того, що він входить до активного центру GPX 1, селен активує ген p53, відповідальний за окиснювально-відновні реакції, входить до складу ферментів, що здійснюють детоксикацію у клітинах, нейтралізують вільні радикали, впливає на продукцію і метаболізм ейкозаноїдів, модулює процеси запалення і хемотаксису [5]. Призначення селену регулює імунну відповідь шляхом впливу на фактори транскрипції, в тому числі NF-κB, що регулює продукцію прозапальних цитокінів [4].