

УДК 616.697-06-07:616.15-097-07

## **АУТОАНТИТІЛА В СИРОВАТЦІ КРОВІ НЕПЛІДНИХ ЧОЛОВІКІВ ЗІ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**А. Гаврилюк <sup>1</sup>, В. Чопяк <sup>1</sup>, І. Кріль <sup>1</sup>, Н. Марітчак <sup>2</sup>,  
Н. Влох <sup>2</sup>, Г. Кульчицька <sup>2</sup>, Р. Шваліковська <sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького*

<sup>2</sup> *Лабораторно-діагностичний відділ Регіонального центру алергології та  
клінічної імунології Львівського обласного клінічного діагностичного центру  
e-mail: ahavrylyuk@meta.ua*

На даний час близько 40-45 % подружніх пар у світі є неплодними. Важливою причиною їх неплоддя є «чоловічий фактор» з імунологічним підґрунтям. Метою цієї роботи було як визначення рівнів циркулюючих аутоантитіл у сироватці крові здорових плідних та неплодних чоловіків із аутоімунною патологією, так і виявлення аутоімунного синдрому або початку його формування у пацієнтів з іншими захворюваннями. Нами обстежено п'ять груп неплодних чоловіків: I група хворих з варикоцеле – 22 особи, II група хворих зі системними аутоімунними захворюваннями (СЗСТ) – 16 осіб; III група соматичних хворих із хронічними запальними захворюваннями – 10 пацієнтів; IV група пацієнтів з ідіопатичним неплоддям – 12 чоловіків; V група соматично здорових чоловіків, дружини яких мали в анамнезі 2-3 спонтанні викидні – 8 осіб. Рівні аутоантитіл визначалися за допомогою імуноферментного методу. Ми визначили підвищені рівні антинуклеарних антитіл ізотипу IgG й антитіл ізотипів IgG та IgM до фосфоліпідів і  $\beta$ 2-глікопротеїну1, антитіл до мієлопероксидази ізотипу IgG у групі пацієнтів зі системними аутоімунними хворобами, підтвердили наявність у них аутоімунного синдрому та той факт, що ці аутоантитіла впливають на фертильність. Підвищені рівні цих аутоантитіл у пацієнтів з ідіопатичним неплоддям і соматично здорових чоловіків, дружини яких мали 2-3 ранніх викидні, свідчать про початок розвитку аутоімунного синдрому та незадовільний прогноз для їхньої фертильності.

*Ключові слова:* чоловіче неплоддя, аутоімунний синдром, аутоантитіла.

За світовою статистикою, на сьогоднішній день у 40-45 % подружніх пар причиною неплоддя є «чоловічий фактор». Причини чоловічого неплоддя часто є імунозалежними, проте механізми їхнього формування вивчені мало. Найбільш відомими імунологічними факторами, що призводять до неплоддя, є антиспермальні антитіла й аутоімунна хвороба яєчок і їхніх вивідних проток [32]. Ключова причина неплоддя – погана якість сперматозоїдів. На неї впливає низка не тільки екзогенних, але й ендогенних факторів, зокрема, наявність у чоловіка супутньої патології: онкозахворювань, псоріазу, ревматичних, ендокринних, серцево-судинних хвороб [9]; захворювання нирок, печінки, легень і, особливо, аутоімунні хвороби. Продукція сперматозоїдів є дуже активним клітинним процесом, який відображає загальний стан здоров'я, тому такі хворі мають вищий рівень аномалій сперматозоїдів, ніж здорові [11]. Оскільки нормальний сперматогенез відбувається за умов локальної імуносупресії, то будь-які захворювання, які перебігають на тлі активації імунної системи й аутоагресії, є потенційно небезпечними для цього процесу.

В основі системних захворювань сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія, дерматоміозит тощо) лежить порушення контролю лімфоїдною системою імунологічного гомеостазу організму. Аутоімунізація при цьому виникає щодо антигенів багатьох органів і тканин, згодом у них виникають морфологічні зміни. При системних захворюваннях сполучної тканини (СЗСТ) можуть також уражатися яєчка, що веде до зниження синтезу андрогенів і зменшення продукції сперматозоїдів та розвитку орхіту [27, 28]. Найважливішу роль у патогенезі СЗСТ відіграють аутоантитіла, що реагують із аутологічними компонентами [26]; сигнальні шляхи та коstimуляційні молекули [12].

Аутоагресія починається після відміни центральної та периферичної імунологічної толерантності до власних антигенів [2]. При аутоімуних хворобах механізм В-клітинної периферичної толерантності порушується [18], що сприяє подальшому розвитку аутоімунної реакції, тобто продукції аутоантитіл [20]. Часто аутоантитіла з'являються набагато швидше, ніж клінічні прояви хвороби. Для ідентифікації аутоімунної хвороби потрібно визначити панель «біомаркерів хвороби» – насамперед антитіла до нуклеарних, нуклеоларних і цитоплазматичних аутоантигенів [21].

Основними діагностичними параметрами ревматичних захворювань у ролі первинних (скринінгових) серологічних тестів, рекомендованих міжнародним комітетом зі стандартизації методів, є антиядерні антитіла (ANA), антитіла до нейтрофільних цитоплазматичних антигенів (ANCA), антифосфоліпідні антитіла. Як вторинні (підтверджуючі) пропонуються тести для визначення АТ до ДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Sm/RNP, Scl-70, Jo-1,  $\beta$ 2-глікопротеїну I ( $\beta$ 2-ГП I). Більшість аутоантитіл не є специфічними для якого-небудь захворювання і виявляються в різних комбінаціях, як, наприклад, антитіла до різних фосфоліпідів [7, 14].

Антинуклеарні антитіла – гетерогенна група аутоантитіл, які реагують з різними компонентами ядра (нуклеїнових кислот, гістонів, білків ядерної мембрани, рибонуклеопротеїну, білків ядерця і центромер) [21, 24]. ANA поділяються на три групи: 1) справжні ANA – до dsDNA, ssDNA, гістонів, ядерної РНК; 2) антитіла до екстрагованих ядерних антигенів – до Sm, n-RNP, Scl 70; 3) антитіла до антигенів – до SS-A (Ro)\*, SS-B (La)\* і Jo-1\* SS-A (Ro) і SS-B (La) можуть локалізуватись як у цитоплазмі, так і в ядрах [31].

Антифосфоліпідні (aPL) або антикардіоліпінові антитіла (aCL) – це також гетерогенна група аутоантитіл. Найчастіше вони зв'язуються з фосфоліпідзв'язуючим протеїном  $\beta$ 2-глікопротеїном-1 ( $\beta$ 2GP-1) та кардіоліпіном [5]. Фіксація aPL-  $\beta$ 2GP-1 на клітинних мембранах тромбоцитів і ендотеліоцитів спричиняє їхнє пошкодження [6].

Анти-нейтрофільноцитоплазматичні аутоантитіла (ANCA) – гетерогенна популяція аутоантитіл, які реагують з ферментами цитоплазми нейтрофілів – протеїназою-3 і мієлопероксидазою. ANCA відіграють важливу роль у патогенезі аутоімуних захворювань, їх зв'язування з мембрано-асоційованими формами протеїнази-3 і мієлопероксидази викликає посилення функціональної активності нейтрофілів, їх хемотаксис, дегрануляцію та кисневий вибух [4, 16].

Метою роботи було визначити рівень циркулюючих аутоантитіл у сироватці крові здорових фертильних і неплодних чоловіків зі супутньою патологією для встановлення наявності аутоімуного синдрому або початку його формування в цих осіб.

#### Матеріали і методи

Було обстежено три групи дорослих неплодних чоловіків: I група хворих з варикоцеле – 22 особи; II група хворих зі системними аутоімуними захворюваннями (СЗСТ) – 16 осіб; III група з хронічними запальними захворюваннями (хвороби травного

тракту, органів дихання) – 10 осіб; IV група з ідіопатичним непліддям – 12 осіб; V група – практично здорові чоловіки, дружини яких мали в анамнезі 2-3 спонтанні викидні, – 8 осіб.

Сироватковий рівень аутоспецифічних антитіл визначали у фертильних і неплідних чоловіків. Обстеження проводили у два етапи. Перший – виявлення аутоантитіл, які були найбільш характерними для аутоімунних захворювань: антиядерні антитіла (скринінговий тест), антифосфоліпідні антитіла, антитіла до мієлопероксидази. Другий етап – обстеження на інші аутоантитіла.

Досліджували рівень або наявність таких аутоантитіл: IgG-антитіла до загальних ядерних антигенів, IgM- і IgG-антитіла до фосфоліпідів, IgM- і IgG-антитіла до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1, IgG-антитіла до мієлопероксидази, IgG-антитіла до двоспіральної ДНК, IgG-антитіла до хроматину, антитіла до рибосомального протеїну, IgG-антитіла до антигену SS-A 52/60 (рибонуклеопротеїни), IgG-антитіла до антигену SS-B (фосфопроїд), IgG-антитіла до антигену Sm (5-ядерних РНК), IgG-антитіла до антигену SmRnp (білкові компоненти ядерного рибонуклеопротеїну), IgG-антитіла до антигену RNP (білковий компонент ядерного рибонуклеопротеїну), IgG-антитіла до антигену SCL-70 (топоізомераза-1), IgG-антитіла до Jo-1 (гістидин-синтетаза), IgG-антитіла до Сепотеге В (центромера).

Для виявлення IgG-антитіл до загальних ядерних антигенів використовували набори фірми DAI (США), IgM- і IgG-антитіл до фосфоліпідів – ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРН), IgM- і IgG-антитіл до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1 – ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРН), IgG-антитіл до мієлопероксидази – Хема (Російська Федерація). Для проведення аналізу використовували мікроплетфотометр SUNRISE (Австрія).

Усі інші аутоантитіла (концентрацію або наявність): IgG-антитіла до загальних ядерних антигенів, IgM- і IgG-антитіла до фосфоліпідів, IgM- і IgG-антитіла до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1, IgG-антитіла до мієлопероксидази, IgG-антитіла до двоспіральної ДНК, IgG-антитіла до хроматину, антитіла до рибосомального протеїну, IgG-антитіла до антигену SS-A 52/60 (рибонуклеопротеїни), IgG-антитіла до антигену SS-B (фосфопроїд), IgG-антитіла до антигену Sm (5-ядерних РНК), IgG-антитіла до антигену SmRnp (білкові компоненти ядерного рибонуклеопротеїну), IgG-антитіла до антигену RNP (білковий компонент ядерного рибонуклеопротеїну), IgG-антитіла до антигену SCL-70 (топоізомераза-1), IgG-антитіла до Jo-1 (гістидин-синтетаза), IgG-антитіла до Сепотеге В (центромера) - визначали у сертифікованій медичній лабораторії „Сінево” (Львів) методом проточної цитофлюориметрії на аналізаторі Bio-Plex 2200 (Bio-Rad, США) за допомогою тест-систем Bio-Rad (США).

Статистичну обробку отриманих даних проводили непараметричними методами з використанням стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (SD).

### Результати і їхнє обговорення

Після проведених досліджень нами було виявлено, що у групі пацієнтів зі системними захворюваннями сполучної тканини, які є неорганоспецифічними аутоімунними захворюваннями, у сироватці крові виявили антиядерні антитіла (56,25 % хворих), що перевищувало показники в інших групах (табл. 1, рис. 1). Ці антитіла спрямовані проти структур ядра і цитоплазми клітини. Наявність специфічних антинуклеарних антитіл у сироватці пацієнтів корелює з тим чи іншим захворюванням. Антитіла до двоспіральної та

односпіральної ДНК, гістонів, ядерного рибонуклеопроїєну, Smith антигену асоціюються зі системним червоним вовчаком, тоді як антитіла до SS-A (Ro) і SS-B (La) трапляються і при системному червоному вовчаку (СЧВ), і при синдромі Sjögren's. Антитіла до Jo-1 трапляються при поліоміозиті й дерматоміозиті, тоді як антитіла до Scl-70 і центромери з'являються у пацієнтів з прогресуючим системним склерозом. Антигістонові антитіла асоціюються з системним червоним і медикаментозним вовчаком, анти-RNP антитіла пов'язані зі змішаним захворюванням сполучної тканини і СЧВ. Антитіла до центромери асоційовані з CREST-синдромом [2, 12].

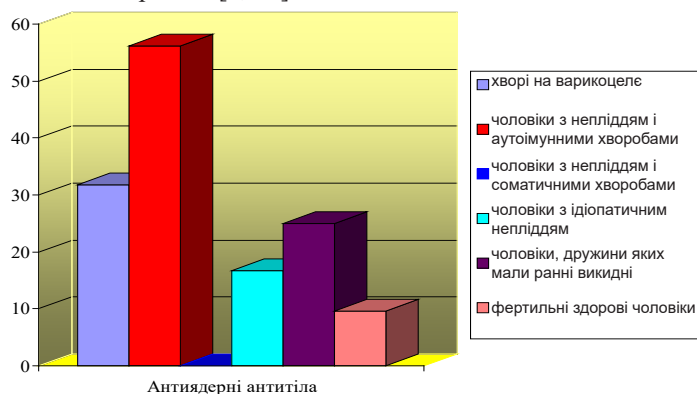


Рис. 1. Відсоток чоловіків з виявленими антиядерними антитілами у сироватці крові

Але цих захворювань у обстежених нами пацієнтів не було, бо практично всі пацієнти (крім одного, у якого був діагностований СЧВ) з цієї групи хворіли на анкілозивний спондиліт – захворювання, яке нозологічно належить до ревматоїдного артриту. У трьох пацієнтів з непліддям на ґрунті системної аутоімунної патології були визначені антитіла до хроматину. Цей вид аутоантитіл трапляється при ревматоїдному артриті, який і був діагностований у цих хворих. Синтез антинуклеарних антитіл (ANA) часто асоціюється із васкулітами, притаманними аутоімунним хворобам. При аутоімунному васкуліті активовані нейтрофіли сприяють появі аутоантигенів, що виходять з апоптичних тілець чи нейтрофільних екстрацелюлярних пасток, які слугують джерелом ДНК – основного антигену для формування аутоантитіл. ДНК-вмісні імунні комплекси є тригерами активації нейтрофілів, що веде до подальшої активації плазмодитоїдних дендритних клітин і продукції ІФН- $\alpha$  за TLR9-залежним механізмом [23]. У процесі розвитку системних хвороб сполучної тканини відбувається метилювання ДНК та ремодельовання хроматину (ацетилювання та деацетилювання гістонів) і мікро-РНК, що є однією з причин ранньої появи антитіл до ДНК і РНК у таких хворих [3]. У 8-50 % неплідних жінок без клінічних ознак аутоімунної хвороби виявляли антинуклеарні й антифосфоліпідні аутоантитіла. Значно рідше у них визначали антитіла до двоспиральної ДНК (dsDNA), ENA та Ro/SS-A, але анти-RNP антитіла визначали у високих титрах [19]. У чоловіків подібні дослідження майже не проводилися. Тому отримані нами результати засвідчили, що спектр антинуклеарних сироваткових аутоантитіл у неплідних чоловіків із СЗСТ є ширшим порівняно із наведеними у літературі, що може асоціюватися з розвитком непліддя, шкідливо впливаючи на гамети.

Вірогідно підвищений рівень антитіл ізотипів IgG і IgM до фосфоліпідів (рис. 2) і  $\beta$ 2-глікопротеїну 1 (рис. 3) був визначений нами у двох групах – чоловіків зі СЗСТ та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні.

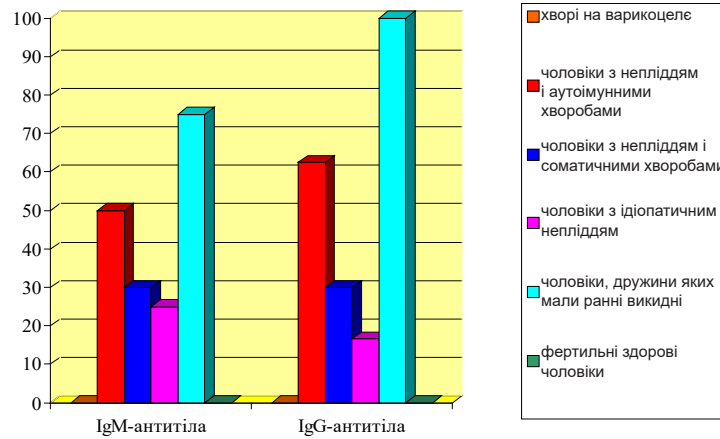


Рис. 2. Відсоток чоловіків з виявленими у сироватці крові антитілами до фосфоліпідів

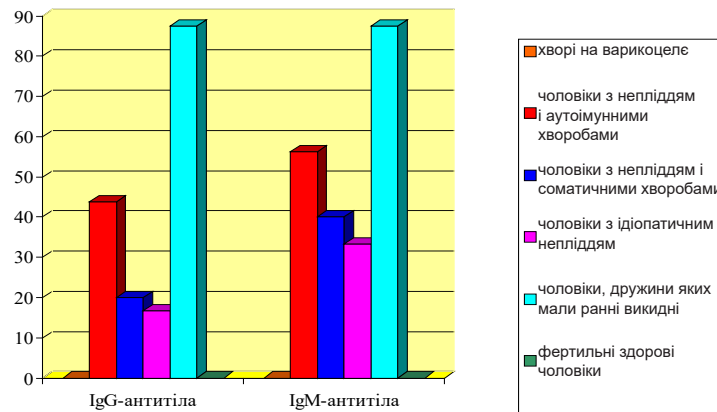


Рис. 3. Кількість (у відсотках) чоловіків із виявленими у сироватці крові антитілами до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1

Антифосфоліпідні антитіла – це сумарні антитіла. До їх складу входять і антитіла до  $\beta$ 2-глікопротеїну-1. Антитіла ізо типу IgM до нього є прогностичним фактором початкових стадій аутоімунних захворювань, тоді як антитіла ізо типу IgG виявляються на пізніших стадіях. Розвиток аутоімунної хвороби потенціюється підвищенням рівнів вільних кисневих радикалів, які є відомими тригерними факторами аутоімунізації. Цей процес, який відбувається на рівні макроорганізму, опосередковано впливає і на стан гамет. Під час оксидативного стресу в мембранах сперматозоїдів знижується кількість ненасичених жирних кислот, холестеролу та десмостеролу, пошкоджується мембрана й у кров'яне русло виходять мембранні фосфоліпіди – убіквітарні молекули, до яких синтезуються антитіла. Антифосфоліпідні антитіла впливають на фертильність, бо мішенню їхньої ефекторної дії стають різні клітини включно з гаметами. Унаслідок цього відбувається порушення гаметогенезу, пошкодження інших клітин із мікрооточення гамет – зокрема, клітин Сертолі, що також позначається на гаметогенезі [15, 25].

Також нами у всіх групах неплідних чоловіків зі супутньою патологією було проведено визначення антитіл до мієлопероксидази (МРО). Вірогідно підвищений рівень антитіл ізо типу IgG до МРО (рис. 4) був визначений нами у всіх обстежуваних групах,

проте найбільш значимі відмінності порівняно зі здоровими фертильними чоловіками отримані у чоловіків зі СЗСТ та соматично здорових чоловіків, дружини яких мали ранні викидні. Виявився цікавий факт – аутоантитіла цієї специфічності траплялися й у хворих на варикоцеле, хоча змін в органах і системах, властивих аутоімунній хворобі, у них діагностовано не було.

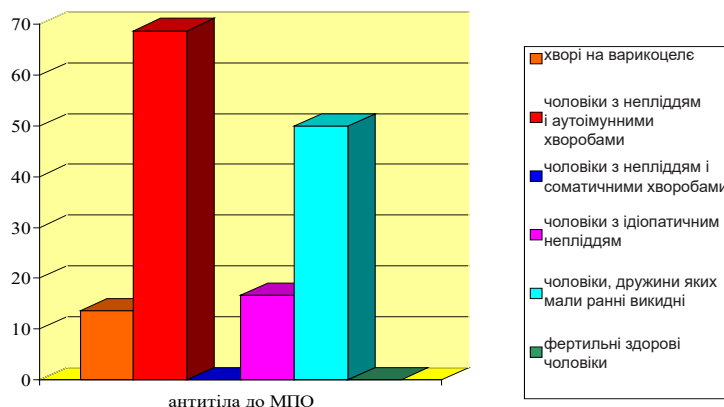


Рис. 4. Кількість (у %) чоловіків з виявленими у сироватці крові антитілами до мієлопероксидази

Антинейтрофільні цитоплазматичні аутоантитіла (ANCA) - до мієлопероксидази – ензиму в гранулах нейтрофілів (МРО) та серинові протеази-3 – найчастіше визначаються у пацієнтів із васкулітами аутоімунного генезу і викликають різні форми ендотеліального пошкодження. Воно відбувається внаслідок зв'язування імунних комплексів із Fc-рецепторами на нейтрофілах, їхньої активації та вивільнення ензимів (МРО та протеази-3) і вільних кисневих радикалів, які руйнують мембрани ендотеліоцити [30]. МРО, яка виділяється поліморфноядерними нейтрофілами та моноцитами, є важливим біомаркером ендотеліальної дисфункції [17]. Депозити антиендотеліальних аутоантитіл є тригерами запалення, бо посилюють експресію адгезивних молекул, цитокінів і хемокінів, які притягують лейкоцити та лімфоцити. Вони можуть призвести до апоптозу та некрозу ендотеліальних клітин, працюючи за механізмами комплемент- і антитілозалежної цитотоксичності [30].

Підвищені рівні МРО й антитіл до неї безпосередньо і опосередковано пов'язані з порушенням фертильності. Активовані макрофаги, подібно до нейтрофілів, можуть опосередковувати пошкодження гамет, зокрема, ооцитів, не тільки генеруючи високі кількості НОСІ, який реагує з іншими біомолекулами, викликаючи ароматичне хлорування, генерацію альдегідів, формування хлораміну та окиснення тріолів, чим спричинює пошкодження аутологічних клітин. НОСІ більшою мірою руйнує ооцити, ніж інші активні форми кисню, бо має здатність пошкоджувати морфологію (мікротубули) ооцита. Пошкодження гамет (ооцитів і сперматозоїдів) може відбуватися і через АФК ( $O_2^{*-}$ ,  $H^2O^2$ ,  $*OH$  та  $ONOO^-$ ) та каскад прозапальних цитокінів, які у великих кількостях виділяють активовані макрофаги при запаленні [25].

Таким чином, отримані дані свідчать про підвищення рівнів сироваткових аутоантитіл у певних групах пацієнтів із непліддям зі супутньою патологією, які асоційовані з пошкодженням ендотеліоцитів і розвитком васкуліту. Уже відомо, що при системних захворюваннях сполучної тканини аутоімунний процес поширюється і на яєчка, формується васкуліт середньої важкості. У хворих з polyarteritis nodosa (PAN) орхіт був виявлений у 2–18 % пацієнтів, гостра форма епідидимо-орхіту спостерігалась у 4–31 % пацієнтів із хворобою Beh-

Частота виявлення аутоантитіл різної специфічності у сироватці крові неплідних чоловіків зі супутньою патологією (абсолютна кількість)

Група антитіл	Непліддя зі супутньою патологією					Чоловіки, дружини яких мали викидні (n=8)	Контроль (n=21)
	Варикоцеле (n=22)		Хронічні запальні хвороби (n=10)		Ідіопатичне (n=12)		
	1 група	2-група	3 група	4 група			
IgG-антитіла до загальних ядерних антигенів	7	9*	0 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	2	2	
IgM-антитіла до фосфоліпідів	0	8**	3**	3**	6**s	0	
IgG-антитіла до фосфоліпідів	0	10**	3**	2 <sup>#</sup>	8**#^s	0	
IgG-антитіла до β2-глікопротеїну 1	0	7**	2**	2**	7**^s	0	
IgM-антитіла до β2-глікопротеїну 1	0	9**	4**	4**	7**^s	0	
IgG-антитіла до мієлопероксидази	3	11**	0 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	4**^	0	
IgG-антитіла до двоспиральної ДНК	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до хроматину	0	3**	0	0	0	0	
Антитіла до рибосомального протеїну	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до антигену SS-A 52/60 (рибонуклеопротеїни)	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до антигену SS-B (фосфопротеїд)	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до антигену Sm (5-ядерних РНК)	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до антигену SmRnp (білкові компоненти ядерного рибонуклеопротеїну)	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до антигену RNP (білковий компонент ядерного рибонуклеопротеїну)	1	1	0	1	0	0	
IgG-антитіла до антигену SCL-70 (топоізомераза-1)	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до Jo-1 (гістидин-синтаза)	0	0	0	0	0	0	
IgG-антитіла до Сепотега В (центромера)	0	0	0	0	0	0	

**Примітки:** \* – вірогідність різниці порівняно з контролем (p < 0,05); вірогідність різниці порівняно з I групою (p < 0,05); вірогідність різниці порівняно з II групою (p < 0,05); ^ – вірогідність різниці порівняно з III групою (p < 0,05); \$ – вірогідність різниці порівняно з IV групою (p < 0,05).

сет. Наявність орхіту була доведена у 7–21 % пацієнтів зі синдромом Henoch-Schönlein. Також були опубліковані повідомлення про тестикулярний васкуліт у пацієнтів із рецидивуючим поліхондрітом та у пацієнтів із ревматоїдним артритом [8]. Зміни у яєчках найчастіше виявляли при periarteritis nodosa та РА [22]. Гістологічно це був лейкоцитокластичний васкуліт. У ревматологічних хворих потенційно існує ризик ускладнень у яєчках, що може бути проявом маніфестації васкуліту при РА [1]. Довготривалий ревматоїдний артрит (РА) асоційований з тестикулярною дисфункцією та субфертильністю [10, 29]. Маніфестацією СЧВ у хворих чоловіків в окремих випадках є епідидимо-орхіт [28]. Проте аутоантитіла, асоційовані із розвитком васкуліту, були виявлені нами й у соматично здорових пацієнтів, дружини котрих мали ранні викидні, та у хворих з ідіопатичним непліддям.

Підвищення рівнів сироваткових аутоантитіл у певних групах неплідних чоловіків можна пов'язати з початковим етапом формування у них аутоімунного синдрому або його наявністю, не виявленою раніше. Якщо у пацієнтів із діагностованими аутоімунними захворюваннями поява аутоантитіл є закономірним явищем, то наявність їх у чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, може бути однією з причин невиношування вагітності. Підвищення рівнів циркулюючих аутоантитіл у неплідних чоловіків можна пов'язати з початковим етапом формування у них аутоімунного синдрому. Це особливо актуально для визначення причин непліддя у чоловіків з ідіопатичним непліддям, які й досі дискутуються у фаховій літературі. У пацієнтів із виявленим підвищеним рівнем сироваткових аутоантитіл можна сформулювати такий механізм формування імунозалежного непліддя: спочатку підвищується експресія коstimуляційних молекул на антигенпрезентуючих клітинах при передачі сигналу від Т- до В-лімфоцитів, далі знижується функція Т-лімфоцитів-регуляторних (Treg), активується продукція аутоантитіл, зростає активність запального процесу [21]. Дисрегуляція імунної відповіді та підвищена продукція аутоантитіл є основними етіологічними факторами у розвитку непліддя на тлі аутоімунної хвороби. Зазвичай це поліклональний процес, який характеризується імунологічними дефектами на рівні Т-лімфоцитів, що, як класична аутоімунна хвороба, маніфестує у патологічній продукції антитіл [13].

За умов, коли результати основних лабораторних досліджень (спермограма, прохідність труб і лабораторне підтвердження овуляції) перебувають у межах норми, а сімейна пара далі залишається бездітною, рекомендуємо детальніше провести обстеження чоловіка з метою пошуку «чоловічого фактора» непліддя даної пари. Насамперед варто визначити сироваткові аутоантитіла: антиядерні, антифосфоліпідні й антицитоплазматичні, які можуть підтвердити наявність у чоловіка аутоімунного синдрому чи хвороби, що вкаже правильний шлях до його подальшого клінічного обстеження та лікування.

**Висновки.** Аутоантитіла до структурних елементів ядра та мієлопероксидази у найвищих концентраціях були виявлені у чоловіків із СЗСТ, що підтверджує аутоімунний генез їхнього непліддя.

Антифосфоліпідні антитіла, антитіла до  $\beta 2$ -глікопротеїну-1 та мієлопероксидази у підвищених концентраціях були виявлені у чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, що дає підстави запідозрити наявність у них аутоімунного синдрому та виявити механізм пошкодження сперматозоїдів і пов'язаного з цим невиношування вагітності у їхніх дружин.

У чоловіків з ідіопатичним непліддям виявлено вірогідно достовірне підвищення рівнів антиядерних антитіл, антитіл до  $\beta 2$ -глікопротеїну-1 та мієлопероксидази вказує на аутоімунний характер їхніх репродуктивних проблем.

Припускаємо, що у групах пацієнтів зі системними аутоімунними хворобами, ідіопатичним непліддям і соматично здорових чоловіків, дружини котрих мали 2-3 ранніх



викидні, непліддя проявляється вже за умов наявності сироваткових аутоантител і початку аутоагресії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бойко Я. С., Чернишов В.П., Омельченко Л.І.* Показники цитокинового профілю у хворих на різні клінічні варіанти ювенільного ідіопатичного артриту // *Современная педиатрия*. 2012. № 4. С. 61–66.
2. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология // К.: ООО «Полиграф плюс». 2010. 552 с.
3. *Яременко О.Б.* Системний червоний вовчак: клінічно значущі аспекти // *Здоров'я України*. 2016. №11-12. С. 1-11.
4. *Ahlin E., Mathsson L., Eloranta M. L. et al.* Autoantibodies associated with RNA are more enriched than anti-dsDNA antibodies in circulating immune complexes in SLE // *Lupus*. 2012. Vol. 21. No 6. P. 586-595.
5. *Amaral A., Castolli J., Ramalho-Santos J. et al.* The combined human sperm proteome cellular pathways and implications for basic and clinical science // *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20. P. 40-62.
6. *Chen X., Jensen P.E.* MHC class II antigen presentation and immunological abnormalities due to deficiency of MHC class II and its associated genes // *Exp. Mol. Pathol*. 2008. Vol. 85. P. 40-44.
7. *Christensen A.E., Lindegaard H., Horslev-Petersen K. et al.* Cartilage oligomeric matrix protein associates differentially with erosions and synovitis and has a different temporal course in cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP)-positive versus anti-CCP-negative early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol*. 2011. Vol. 38. P. 1563-1568.
8. *Darwish H.A. Arab H.H., R.M. Abdelsalam R.M.* Chrysin alleviates testicular dysfunction in adjuvant arthritis rats via suppression of inflammation and apoptosis: comparison with celecoxib // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2014. Vol. 279(2). No 1. P. 129-140.
9. *De Groot P.G., Dersken R.H.W.M.* Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. N 7. P.1854-1860.
10. *Diallo M.C., Mbenque B., Seck B. et al.* Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations // *Ann. Biol. Clin (Paris)*. 2014. Vol. 72. No 3. P. 351-358. Електронний ресурс doi: 10.1684/abc.2014.0963.
11. *Eisenberg M.L., Behr Li.S., Pera R.R. et al.* Relationship between semen production and medical comorbidity // *Fertil Steril*. 2015. Vol. 103. No 1. P. 66-71.
12. *Golab J., Jakobisiak M., Lasek W.* Immunologia // Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007. 511 p.
13. *Haller-Kikkatalo, Saluments K.A., Uibo R.* Review on Autoimmune Reactions in Female Infertility: Antibodies to Follicle Stimulating Hormone // *Clinical and Developmental Immunology*. 2012. Vol. 2012. Article ID 762541. 15 p. – Електронний ресурс doi:10.1155/2012/762541.
14. *Invernizzi P.* Antinuclear antibodies: general introduction / Ed. by Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni.: Elsevier, 2007. P.129-133.
15. *Jilero M., Gil-Guzman E., Lopez M.C. et al.* Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility // *Human Reproduction*. 2001. Vol. 16. № 9. P. 1912-1921.
16. *Khamashta M.A., Bertolaccini M.L.* Anticardiolipin antibodies / Ed. by Y. Shoenfeld, E. Gershwin, P.L. Meloni.:Elsevier, 2007. P.741-745.
17. *Khan A.A., Rabmani A.H., Aldebasi Y.H. et al.* Biochemical and Pathological Studies on Peroxidases – An Updated Review // *Global Journal of Science*. 2014. Vol. 6. № 5. P. 87-95.
18. *Kishi Y., Higuchi T., Phoon Sh. et al.* Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein Bcells // *PNAS*. 2012. Vol. 109. No 20. P. 7811- 7816.

19. Kovacs M., Hartwig M., Aleksza M. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/infertility // *Hum. Immunol.* 2012. Vol. 73. P. 726-731.
20. Louis J.F., Thoma M.E., Sorensen D.N. et al. The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective evidence from a nationally representative sample // *Andrology.* 2013. Vol. 1. P. 741-748.
21. Martini A., Lovell D.J. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1260-1263. – doi:1136/ard.2010.133033.
22. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 45. P. 1-3. – doi:10.1136/annrheumdis-2012-201388.
23. Nemeth T. Mocsai A. The role of neutrophils in autoimmune diseases // *Immunology Letters.* 2012. Vol. 143. P. 9-19.
24. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004. Vol. 16. P. 588 – 594.
25. Shaeib F., Khan S.N., Kohan-Ghadr H.-R. et al. The Impact of Myeloperoxidase and Activated Macrophages on Metaphase II Mouse Oocyte Quality // *PLOS ONE.* 2016. March 16. Vol. 6. № 5. P. 87-95.
26. Silva C.A., Hallak J., Pasqualotto F.F. et al. Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. P. 2000-2005.
27. Silva C.A., Borba E., Cocuzza M. et al. Autoimmune orchitis / Ed. by Y.C.C. Shoenfeld, M.E. Gershwin. California: Springer Science, 2008. P. 281-284. – doi: 10.1177/0961203311434938
28. Silva C.A., Cocuzza M., Carvalho J.F. et al. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis // *Autoimmunity Reviews.* 2014. Vol.13. P. 431-434.
29. Souza A.W.S., Rosa D.P., Buosi A.L.P. et al. Testicular vasculitis – a rare manifestation of rheumatoid arthritis // *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2013. Vol. 53. No 4. P. 365-367
30. Tesfamariam B. DeFelice A.F. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders // *Vascular Pharmacology.* 2007. Vol. 46. P. 229-237.
31. Virtanen H., Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism // *Human Reproduction Update.* 2008. Vol. 14. №1. P. 49 – 58.
32. Walsh T.J., Turek P.J. Immunologic infertility / Ed. by L.I. Lipshultz, S.S. Howards, C.S. Niederberger. New York:Cambridge University Press, 2009. P. 277–294.

*Стаття: надійшла до редакції 28.07.16  
доопрацьована 7.09.16  
прийнята до друку 8.09.16*

## АУТОАНТИТЕЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**А. Гаврилюк<sup>1</sup>, В. Чопяк<sup>1</sup>, І. Криль<sup>1</sup>, Н. Маритчак<sup>2</sup>,  
Н. Влох<sup>2</sup>, Г. Кульчицкая<sup>2</sup>, Р. Шваликовська<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Львовского  
национального медицинского университета им. Данила Галицкого*

<sup>2</sup> *Лабораторно-диагностический отдел Регионального центра  
аллергологии и клинической иммунологии Львовского областного  
клинического диагностического центра*

На сегодняшний день около 40-45 % семейных пар в мире бесплодны. Важной причиной их бесплодия является «мужской фактор», сформированный на иммунологической основе. Целью данной работы было как определение уровней циркулирующих аутоантител в сыворотке крови здоровых плодных и бесплодных мужчин с аутоиммунной патологией, так и выявление аутоиммунного синдрома или

начала его формирования у пациентов с другими заболеваниями. Нами обследованы пять групп бесплодных мужчин: I группа больных с варикоцеле – 22 человека, II группа больных с системными аутоиммунными заболеваниями (СЗСТ) – 16 человек; III группа соматических больных с хроническими воспалительными заболеваниями – 10 пациентов; IV группа с идиопатическим бесплодием – 12 человек; V группа – соматически здоровые мужчины, жены которых имели в анамнезе 2-3 ранних выкидыша, – 8 человек. Уровни аутоантител определяли с помощью иммуноферментного метода. Мы определили повышенные уровни антинуклеарных антител изотипа IgG, антител изотипов IgG и IgM к фосфолипидам и  $\beta$ 2-гликопротеину 1, антител к миелопероксидазе изотипа IgG в группе пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, подтвердили наличие у них аутоиммунного синдрома и тот факт, что эти аутоантитела влияют на фертильность. Повышенные уровни этих аутоантител у пациентов с идиопатическим бесплодием и соматически здоровых мужчин, жены которых имели в анамнезе 2-3 ранних выкидыша, свидетельствуют о начале развития аутоиммунного синдрома и неудовлетворительный прогноз для их фертильности.

*Ключевые слова:* мужское бесплодие, аутоиммунный синдром, аутоантитела

## AUTOANTIBODIES IN BLOODSERUM OF INFERTILE PATIENTS WITH CONCOMITANT PATHOLOGY

**A. Havrylyuk<sup>1</sup>, V. Chopyak<sup>1</sup>, J. Krill<sup>1</sup>, N. Maritchak<sup>2</sup>,  
N. Wloch<sup>2</sup>, H. Kulchicka<sup>2</sup>, R. Shvalikovska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Department of Clinical Immunology and Allergology of National Medical University named Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Department of Laboratory Diagnostic of Regional Center of Allergology and Clinical Immunology of Clinical Diagnostic Center, Lviv, Ukraine*

Today's beside 40-45 % of couples are infertile, the important reason of its infertility is the "male factor" on the immunologic origin. Aim of the work was to determine levels of the circulating autoantibodies in blood serum of healthy fertile and infertile men with autoimmune pathology as well as to establish of presence of autoimmune syndrome or the beginning its development in difficult groups of patients. We were examined the five groups of infertile men: 1 group - men with varicocele (22 persons), 2 group – patients with systemic inflammatory diseases of the connective tissue (SIDCT) – 16 persons; 3 group – patients with somatic diseases on the background of chronic inflammatory processes – 10 persons; 4 group – men with idiopathic infertility (12 persons); 5 group -somatically healthy men, whose wives had 2-3 early miscarriages (8 persons). The levels of serum autoantibodies were detected with used of ELISA-method. We showed increased levels of antinuclear autoantibodies class IgG, antibodies of the classes IgG and IgM to phospholipids and  $\beta$ 2-glycoprotein 1, antibodies to myeloperoxidase class IgG in the group of patients with systemic autoimmune diseases and confirm the presence of autoimmune syndrome and the fact, that the autoantibodies affecting fertility. The increased levels of this autoantibodies in blood serum of groups patients with idiopathic infertility and somatically healthy men, whose wives had 2-3 early miscarriages to affirm the beginning development of autoimmune syndrome and are the bad prognosis for its fertility.

*Keywords:* male infertility, autoimmune syndrome, autoantibodies.