

РОЛЬ АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ФОРМИРОВАНИИ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ И БЕСПЛОДИИ

Черешнев В.А.¹, Пичугова С.В.^{1,2}, Рыбина И.В.^{1,2}, Бейкин Я.Б.^{1,2}

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Влияние антиспермальных антител (АСАТ) на репродуктивную функцию может быть реализовано несколькими путями. На современном этапе, несмотря на большое количество проводимых исследований, нет однозначного мнения о распространенности иммунологической формы бесплодия у инфертильных мужчин и у подростков с варикоцеле, имеющих высокую степень риска развития бесплодия в будущем. Поэтому в качестве одного из прогностических критериев бесплодия важно не только определение уровня (АСАТ) в сыворотке крови и эякуляте, но и оценка их уровня в динамике зависимости от степени варикоцеле, после оперативной коррекции. Цель исследования – определить роль АСАТ в формировании инфертильности у бесплодных мужчин активного репродуктивного возраста и у подростков с варикоцеле, оценить динамику уровня АСАТ в сыворотке крови в различных возрастных группах подростков, в зависимости от степени варикоцеле, после оперативной коррекции. Подросткам с левосторонним варикоцеле и без варикоцеле проводилось ежегодное определение уровня АСАТ в сыворотке крови за период от 14 до 17 лет, определение титра АСАТ в семенной жидкости в возрасте 17 лет. Сравнивали показатели уровня АСАТ в сыворотке крови в динамике между основной группой и группой сравнения, между группами по степеням варикоцеле, между группами до и после оперативной коррекции варикоцеле. Обследовано 100 бесплодных и 30 фертильных мужчин, которым было проведено однократное определение уровня АСАТ в сыворотке крови и эякуляте. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов не являются ведущей причиной мужской инфертильности, поскольку ни в одной из обследованных групп с репродуктивной патологией не установлено повышение уровня АСАТ в сыворотке крови выше допустимой нормы. Наличие АСАТ в сыворотке крови в пределах референтного интервала свидетельствует о том, что гематотестикулярный барьер не является абсолютно непроницаемым, способствуя тем самым формированию иммунологической толерантности гамет. Степень варикоцеле и оперативная коррекция не провоцируют развитие аутоиммунных реакций к сперматозоидам. Одинаковые уровни АСАТ в сыворотке крови у бесплодных пациентов и пациентов с варикоцеле без тенденции к снижению у последних, наличие АСАТ в семенной жидкости требует дальнейшего наблюдения за такими пациентами для своевременной диагностики формирования иммунологической формы бесплодия.

Ключевые слова: подростки, варикоцеле, мужское бесплодие, антиспермальные антитела, сперматозоиды

Адрес для переписки:

Пичугова Светлана Владимировна
МАУ «Клинико-диагностический центр»
620144, Россия, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78в.
Тел.: 8 (905) 802-15-39.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Address for correspondence:

Pichugova Svetlana V.
Clinical Diagnostic Center
620144, Russian Federation, Yekaterinburg, 8 March str., 78v.
Phone: 7 (905) 802-15-39.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Образец цитирования:

В.А. Черешнев, С.В. Пичугова, И.В. Рыбина, Я.Б. Бейкин «Роль антиспермальных антител в формировании инфертильности при варикоцеле и бесплодии» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 315-322.
doi: 10.46235/1028-7221-338-ROA

© Черешнев В.А. и соавт., 2020

For citation:

V.A. Chereshev, S.V. Pichugova, I.V. Rybina, Ya.B. Beikin
“Role of antisperm antibodies in the formation of infertility in varicocele and infertility”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3,
pp. 315-322.

doi: 10.46235/1028-7221-338-ROA

DOI: 10.46235/1028-7221-338-ROA

ROLE OF ANTISPERM ANTIBODIES IN THE FORMATION OF INFERTILITY IN VARICOCELE AND INFERTILITY

Chereshnev V.A.^a, Pichugova S.V.^{a, b}, Rybina I.V.^{a, b}, Beikin Ya.B.^{a, b}

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. An effect of ASA on reproductive function may be accomplished via several ways. At the present stage, despite the large number of available studies, there is no unequivocal understanding regarding prevalence of the immunological infertility in infertile males and adolescents with varicocele, who have a high risk of future infertility. Hence, it is necessary not only determining the serum and ejaculate level of antisperm antibodies (ASA) as one of prognostic infertility criteria, but also assessing their dynamic concentration depending on the degree of varicocele, after surgical correction. Objective of the study – to evaluate a role of ASA in developing infertility in infertile males of active reproductive age as well as adolescents with varicocele, to assess dynamics in serum ASA level in various age groups of adolescents, depending on the degree of varicocele, after surgical correction. For adolescents with left-sided varicocele and without varicocele, serum ASA level was measured annually at within age of subjects from 14 to 17 years, whereas ASA titer in seminal fluid was estimated at the age of 17 years. Dynamic levels of serum ACA were measured in the main vs. comparison group, between the groups based on degree of varicocele, between the groups before and after surgical correction of varicocele. 100 infertile and 30 fertile males were examined underwent a single measurement of serum and ejaculate ASA level. Anti-sperm autoimmune reactions are not the lead cause of male infertility, as none of the examined groups with reproductive pathology were highlighted by increased level of serum ASA found to be higher than the permissible normal limit. Detection of ASA in blood serum within the reference interval indicates that the hematotesticular barrier is not completely impenetrable, thereby contributing to developing immunological gamete tolerance. The degree of varicocele and surgical correction do not provoke development of autoimmune reactions against spermatozoa. Similar serum ASA levels in infertile patients and patients with varicocele without a tendency to decrease in the latter; the presence of ASA in seminal fluid requires further monitoring of such patients for timely diagnostics of developing immunological form of infertility.

Keywords: adolescents, varicocele, male infertility, anti-sperm antibodies, sperm

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7).

Введение

Демографические показатели многих стран мира отражают актуальность проблемы бесплодия и свидетельствуют об увеличении числа мужчин с нарушением фертильности, которая встречается у 30-50% бесплодных пар [5, 10]. Иммунная система играет немаловажную роль в репродукции человека, и любые изменения в этой сфере могут нарушить нормальный репродуктивный процесс, привести к бесплодию [1, 2, 5]. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов с образованием антиспермальных антител (АСАТ), которые обнаруживаются в сыворотке крови или жидкостях репродуктивного тракта, выступают одним из иммунологических факторов бесплодия у мужчин [16, 17, 19, 24]. При иммунологическом варианте бесплодия степень нарушения фертильности будет определяться классом АСАТ, их количеством в секретах, плотностью покрытия ими

поверхности сперматозоидов и местом локализации на них, а влияние АСАТ на репродуктивную функцию может быть реализовано несколькими путями: нарушение сперматогенеза, снижение подвижности сперматозоидов в результате агглютинации, ухудшение проникновения через цервикальную слизь, нарушение акросомальной реакции и препятствие оплодотворению, отсутствие процесса имплантации эмбриона [5, 11, 13, 16, 17, 18, 25]. На сегодняшний день самой распространенной андрологической патологией является варикоцеле и в структуре мужского бесплодия его доля составляет 30-40% [3, 7, 11, 12, 16, 17, 25,]. Варикоцеле – это варикозное расширение вен семенного канатика, которое наиболее часто диагностируется в детском и подростковом возрасте и, являясь агрессивной формой орхопатии, имеет высокую степень риска нарушения сперматогенеза с последующим исходом в инфертильность [4, 8, 9, 21]. Существует несколько теорий, объясняющих возможность развития бесплодия при варикоцеле, таких как наличие

ретроградного кровотока венозной крови от почечной вены к яичку и ишемическое поражение его паренхимы, венозная гипертензия, повышение температуры в яичке, рефлюкс биологически активных веществ (катехоламинов) из почек и надпочечников в гонады, развитие оксидантного стресса, гипоандрогения [6, 12, 16, 17]. При варикоцеле одним из механизмов инфертильности рассматривается развитие иммунологической формы бесплодия, которая связана с нарушением целостности гематотестикулярного барьера и образованием АСАТ, определяемых в сыворотке крови и эякуляте у мужчин [10, 22, 23]. Повышенный уровень АСАТ часто выявляется у пациентов с варикоцеле, по данным разных источников – в 25-40% случаев [12, 16, 17]. Не являясь непосредственной причиной аутоиммунных реакций против сперматозоидов, варикоцеле выступает в качестве кофактора, существенно повышающего риск развития иммунологической формы бесплодия [16, 17]. Повреждение гематотестикулярного барьера при варикоцеле обусловлено гипертермией, ишемией тестикулярной ткани, приводящих к изменениям обменных процессов в яичке, нарушению транспорта воды, лактата и других веществ в клетках Сертоли [13, 14, 17]. Снижение экспрессии Е-кадгерина и альфа-катенина в местах соединения клеток Сертоли, зафиксированного при варикоцеле, может привести к повышению проницаемости гематотестикулярного барьера и выработке АСАТ [13].

Можно предположить, что при более тяжелой степени варикоцеле будут наблюдаться более значимые патологические изменения тестикулярной ткани и, следовательно, вероятность развития иммунологической формы бесплодия увеличится.

Вопрос о влиянии хирургической коррекции варикоцеле на уровень АСАТ остается открытым. Ряд авторов считают, что улучшение гемодинамики яичка в результате операции должно привести к уменьшению уровня АСАТ [12, 20]. Другие авторы придерживаются мнения, что операция на репродуктивных органах либо никак не влияет на уровень АСАТ, либо сама может спровоцировать развитие аутоиммунных реакций против сперматозоидов [4, 11, 15, 21, 24].

У бесплодных мужчин активного репродуктивного возраста наиболее распространенной причиной образования АСАТ рассматриваются инфекционные и воспалительные процессы репродуктивного тракта [3, 6, 7, 9, 11, 16, 17, 24, 25].

На современном этапе, несмотря на большое количество проводимых исследований, нет однозначного мнения о распространенности иммунологической формы бесплодия у инфертильных мужчин и у подростков с варикоцеле, имеющих

высокую степень риска развития бесплодия в будущем. Поэтому у подростков с варикоцеле в качестве одного из прогностических критериев возможного бесплодия важно не только определение уровня АСАТ в сыворотке крови, но и определение их уровня в динамике зависимости от степени варикоцеле, после оперативной коррекции.

Цель исследования – определить роль АСАТ в формировании инфертильности у бесплодных мужчин активного репродуктивного возраста и у подростков с варикоцеле, оценить динамику уровня АСАТ в сыворотке крови в различных возрастных группах подростков, в зависимости от степени варикоцеле, после оперативной коррекции.

Материалы и методы

Обследовано 92 подростка с левосторонним варикоцеле, которым ежегодно проводилось определение уровня АСАТ в сыворотке крови за период от 14 лет до достижения ими 17 лет. В возрасте 17 было проведено определение уровня АСАТ в эякуляте. Пациенты были разделены на две группы по 46 человек с II и III степенью варикоцеле. Определение уровня АСАТ до оперативного вмешательства с последующей варикоцелэктомией и динамическим наблюдением было выполнено 43 пациентам. У 49 подростков хирургическое вмешательство по коррекции варикоцеле было проведено в анамнезе за 1-2 года на момент начала обследования.

Группу сравнения в количестве 20 человек составили подростки, у которых было подтверждено отсутствие варикоцеле и других заболеваний репродуктивных органов. Обследование было проведено по аналогичной схеме.

Обследовано 100 мужчин с диагностированным бесплодием. Средний возраст пациентов этой группы составил 33,5 года (возрастной диапазон от 22 до 48 лет). Группу сравнения составили 30 фертильных мужчин. Средний возраст в этой группе составил 31,9 года (возрастной диапазон от 25 до 42 лет). Обследуемым было однократно проведено определение уровня АСАТ в сыворотке крови и эякуляте.

Все пациенты и их законные представители дали информированное согласие на участие в исследовании.

Определение АСАТ в сыворотке крови проводилось методом количественного ИФА на диагностических наборах фирмы Bioserv. В исследовании определялась концентрация антител в МЕ/мл, положительным считался результат с концентрацией более 60 МЕ/мл. Оценка результатов исследования выполнена на фотометре “Multiscan Plus” фирмы Labsystems.

Антитела в семенной жидкости определялись с помощью метода латексной агглютинации. Данное исследование выполнялось на диагностических наборах фирмы Bioserv. В исследовании семенная плазма, полученная путем центрифугирования эякулята, разведенная буфером для разведения образцов смешивалась с суспензией латексных частиц. В случае наличия специфических антител в образце семенной плазмы, направленных против спермальных антигенов, латексные частицы, сорбированные антигеном, агглютинировали в течение 1-2 минут. Положительным считался тест на присутствие АСАТ, если агглютинация присутствовала при разведении образца начиная с 1:100. Проводилась визуальная оценка теста.

Статистический анализ результатов исследований проведен с использованием компьютерной программы Microsoft Excel XP с предварительной оценкой нормальности распределения. Вычислялись: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение, средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t). Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при

уровне значимости $p < 0,05$. Анализ качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты

У пациентов основной группы и группы сравнения при сопоставлении показателей уровня АСАТ в динамике по возрастам были получены следующие данные, представленные в таблице 1.

Установлено, что у пациентов группы сравнения в возрасте 15 лет уровень АСАТ достоверно выше, чем у пациентов 15 лет при варикоцеле. Сравнивая динамику уровня АСАТ внутри каждой группы, было выявлено, что в основной группе статистически значимо уровень АСАТ увеличивается у подростков в 15 и 16 лет, а в группе сравнения такое увеличение зафиксировано только в 15 лет.

Проведенное исследование не выявило достоверно значимых различий в уровнях АСАТ в одинаковых возрастных группах при варикоцеле II и III степени и подростков группы сравнения, а также в динамическом наблюдении между разными возрастными категориями.

Группе подростков (43 человека) первичное определение уровня АСАТ в сыворотке крови было проведено до оперативной коррекции варикоцеле, поэтому оперативное вмешательство рассматривалось в качестве возможного пускового механизма возникновения аутоиммунных реакций, обусловленных повреждением гема-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ АСАТ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ ЗА ПЕРИОД 14-17 ЛЕТ

TABLE 1. LEVELS OF ASA IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP AND THE COMPARISON GROUP FOR THE PERIOD OF 14-17 YEARS

Возраст Age	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele) n = 92	Группа сравнения (без варикоцеле) Comparison group (without varicocele) n = 20
Уровень АСАТ в сыворотке крови (Ед/мл) Serum ASA level (U/ml)		
14 лет 14 years old	10,76±6,57 ²	13,82±12,11 ⁴
15 лет 15 years old	23,96±11,34 ^{1,2,3}	28,74±9,77 ^{1,4}
16 лет 16 years old	27,63±10,73 ³	29,09±8,64
17 лет 17 years old	29,25±11,59	26,77±8,90

Примечание. Достоверно значимые различия в уровне АСАТ ($p \leq 0,05$): ¹ – между пациентами в возрасте 15 лет в основной группе и в группе сравнения; ² – между пациентами в возрасте 14 и 15 лет в основной группе; ³ – между пациентами в возрасте 15 и 16 лет в основной группе; ⁴ – между пациентами в возрасте 14 и 15 лет в группе сравнения.

Note. Significant differences in the level of ASAT ($p \leq 0.05$): ¹, between patients aged 15 years in the main group and in the comparison group; ², between patients aged 14 and 15 years in the main group; ³, between patients aged 15 and 16 years in the main group; ⁴, between patients aged 14 and 15 years in the comparison group.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ АСАТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ, ВАРИКОЦЕЛЕ, ФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН И ПОДРОСТКОВ БЕЗ ВАРИКОЦЕЛЕ

TABLE 2. SERUM ASA LEVELS IN PATIENTS WITH INFERTILITY, VARICOCELE, FERTILE MEN AND ADOLESCENTS WITHOUT VARICOCELE

Показатель Index	Сравниваемые группы Compare groups			
	Мужчины с бесплодием Men with infertility n = 100	Подростки с варикоцеле 17 лет Adolescents with varicocele 17 years old n = 92	Фертильные мужчины Fertile men n = 30	Подростки без варикоцеле 17 лет Adolescents without varicocele 17 years old n = 20
Уровень АСАТ в сыворотке крови (Ед/мл) Serum ASA level (U/ml)	29,49±8,96 ¹	29,25±11,59 ²	26,34±5,19 ^{1,2}	26,77±8,90

Примечание. ¹ – достоверно значимые различия в уровне АСАТ между пациентами с диагностированным бесплодием и фертильными мужчинами ($p \leq 0,05$); ² – достоверно значимые различия в уровне АСАТ между пациентами с варикоцеле в возрасте 17 лет и фертильными мужчинами ($p \leq 0,05$).

Note. ¹, significant differences in the level of ASAT between patients with diagnosed infertility and fertile men ($p \leq 0.05$); ², significant differences in the level of ASA between patients with varicocele at the age of 17 years and fertile men ($p \leq 0.05$).

тотестикулярного барьера. У остальных 49 подростков операция была выполнена за 1-2 года до начала исследования, с последующей оценкой динамики уровня АСАТ. Условно пациенты были разделены на две группы: «до операции» и «после операции». Не зафиксировано достоверно значимых различий в показателях уровня АСАТ не только в сравниваемых группах одного возраста, но и в динамике между группами разных возрастов.

На заключительном этапе исследования было проведено сравнение уровня АСАТ в сыворотке крови у пациентов с диагностированным бесплодием, пациентов с варикоцеле в возрасте 17 лет, фертильных мужчин и подростков без варикоцеле. Результаты представлены в таблице 2.

Наиболее высокий уровень АСАТ из сравниваемых групп зафиксирован у пациентов с диагностированным бесплодием, а самый низкий – у фертильных мужчин, причем разница оказалась достоверно значимой. Отмечено, что у пациентов с диагностированной патологией репродуктивной системы уровень АСАТ имеет примерно одинаковое значение. Такая же тенденция отмечена и в группе обследуемых без патологии. В данном сравнении также выявлен достоверно более высокий уровень АСАТ у подростков с варикоцеле по сравнению с фертильными мужчинами. При этом, несмотря на то, что уровень АСАТ у фертильных мужчин и подростков без варикоцеле почти одинаковый, не выявлено достоверной разницы между уровнем АСАТ у подростков с варикоцеле и без него.

Также было проведено сравнение наличия АСАТ в семенной жидкости у пациентов с бесплодием, фертильных мужчин, подростков с варикоцеле и без варикоцеле, достигшим возраста 17 лет. У пациентов с бесплодием и фертильных мужчин АСАТ в семенной жидкости не были обнаружены. У подростков с варикоцеле в 77 случаях (83,7%) АСАТ не были обнаружены, а в 9 случаях (9,8%) определялся титр 1:50, который соответствовал допустимому референтному интервалу. Превышение нормативных значений зафиксировано в 6 случаях (6,5%), из которых у пяти пациентов (5,4%) титр составил 1:100, а у одного обследуемого (1,1%) был определен титр 1:200.

В группе подростков без варикоцеле из 20 человек только у трех (11,1%) обследуемых был определен титр АСАТ 1:50. У остальных АСАТ в семенной жидкости не были выявлены.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у всех обследованных пациентов присутствуют АСАТ в сыворотке крови, но не зафиксировано увеличения их уровня выше референтного интервала, предусмотренного методикой. Определена различная динамика показателя для подростков с варикоцеле и без варикоцеле. У подростков в возрасте 14 лет в обеих группах диагностирован наименьший уровень АСАТ, а затем у подростков без варикоцеле происходит нарастание показателя и наибольшие значения уровня АСАТ отмечены в

возрасте 15-16 лет с последующим его снижением в 17 лет. У пациентов с варикоцеле также происходит нарастание уровня АСАТ, который достигает максимальных величин в возрасте 17 лет, но тенденции к снижению не наблюдается.

Гематотестикулярный барьер, сформированный плотными контактами между клетками Сертоли, образуется, когда первые зародышевые клетки герминативного эпителия вступают в фазу мейоза, и у человека этот период приходится преимущественно на возраст 15 лет [8]. Существует мнение, что проникновение небольшого количества спермальных антигенов через гематотестикулярный барьер имеет физиологическое значение, поскольку оно индуцирует иммунологическую толерантность к антигенам гамет. Возможно, в 14 лет у подростков определяется уровень АСАТ, обеспеченный еще не сформированным гематотестикулярным барьером. Выраженное увеличение уровня АСАТ, определяемое у подростков обеих групп в 15 лет, происходит в результате взаимодействия клеток крови с начинающими претерпевать изменения клетками герминативного эпителия на фоне еще не образовавшихся плотных контактов между клетками Сертоли. У пациентов без варикоцеле нет изменений ткани яичка, происходит физиологичное формирование гематотестикулярного барьера, что приводит к изоляции герминативного эпителия и последующей элиминации АСАТ из сыворотки крови. При варикоцеле вероятно, отмечается более позднее вступление гамет в фазу мейоза, а процесс формирования гематотестикулярного барьера несколько замедлен, о чем может свидетельствовать продолжающееся увеличение уровня АСАТ и отсутствие тенденции к снижению в 17 лет. Поэтому, несмотря на то, что в подростковом возрасте уровень АСАТ в сыворотке крови при варикоцеле был в пределах нормы, необходимо дальнейшее наблюдение за такими подростками, чтобы не упустить развития иммунологической формы бесплодия.

У пациентов с II и III степенью варикоцеле в сыворотке крови не выявило достоверно значимых различий в уровне АСАТ. Это, вероятно, связано с тем, что степень варикоцеле отражает клинические проявления заболевания, а не тяжесть повреждения тестикулярной ткани.

Исследование показало, что не происходит увеличения показателей АСАТ выше допустимого значения не только после оперативного вмешательства, но в отдаленном послеоперационном периоде. Можно предположить, что оперативная коррекция варикоцеле не привела к иницированию аутоиммунных реакций.

У мужчин с бесплодием выявлен самый высокий уровень АСАТ и он достоверно выше, чем

у фертильных мужчин. Примерно на таком же уровне находится уровень АСАТ у подростков с варикоцеле. Считается, что у инфертильных мужчин активного репродуктивного возраста основной причиной формирования аутоиммунных реакций к сперматозоидам являются воспалительные процессы урогенитального тракта, приводящие к развитию окислительного стресса и, как следствие, повреждению гематотестикулярного барьера [4, 16, 17, 24].

Сопоставление уровней АСАТ во всех исследуемых группах выявило одинаковые показатели у пациентов с патологией репродуктивного тракта, в то время как у фертильных мужчин и подростков без варикоцеле уровень АСАТ также приблизительно одинаковый и статистически более низкий. Очевидно, что патологические изменения в репродуктивном тракте сопровождаются повышением проницаемости гематотестикулярного барьера.

Следует отметить, что у 17-летних подростков с варикоцеле уровень АСАТ в сыворотке крови уже соответствует таковому у бесплодных мужчин. Кроме того, наличие повышенного титра АСАТ в семенной жидкости зафиксировано только у пациентов с варикоцеле. Поскольку варикоцеле выступает кофактором аутоиммунных реакций против сперматозоидов и на фоне данной патологии не исключается прогрессирование иммунологической формы бесплодия, необходимо дальнейшее наблюдение за такими пациентами.

Выводы

1. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов не являются ведущей причиной мужской инфертильности, поскольку ни в одной из обследованных групп с репродуктивной патологией не установлено повышения уровня АСАТ в сыворотке крови выше допустимой нормы.

2. Наличие АСАТ в сыворотке крови в пределах референтного интервала свидетельствует о том, что гематотестикулярный барьер не является абсолютно непроницаемым, способствуя тем самым иммунологической толерантности гамет.

3. Степень варикоцеле не влияет на уровень АСАТ в сыворотке крови.

4. Оперативная коррекция варикоцеле не провоцирует развитие аутоиммунных реакций к сперматозоидам.

5. Одинаковые уровни АСАТ в сыворотке крови у бесплодных пациентов и подростков с варикоцеле без тенденции к снижению у последних, наличие АСАТ в семенной жидкости требует дальнейшего наблюдения за такими пациентами для своевременной диагностики формирования иммунологической формы бесплодия.

Список литературы / References

1. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А., Липатова Н.А., Виноградов И.В. Андрологические аспекты бездетного брака // Медицинский совет, 2013. № 8. С. 13-17. [Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tretyakov A.A., Lipatova N.A., Vinogradov I.V. Andrological aspects of childless marriage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2013, no. 8, pp. 13-17. (In Russ.)]
2. Епанчинцева Е.А. Успехи современного естествознания // Медицинские науки, 2015. № 4. С. 24-27. [Epanchintseva E.A. The successes of modern science. *Meditsinskie nauki = Medical Sciences*, 2015, no. 4, pp. 24-27. (In Russ.)]
3. Закаидзе С.И. Оптимизация лечебно-диагностического комплекса ведения детей и подростков с варикоцеле // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2012. № 2. С. 83-84. [Zakaidze S.I. Optimization of the treatment and diagnostic complex for managing children and adolescents with varicocele. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2012, no. 2, pp. 83-84. (In Russ.)]
4. Каневская Т.А., Яцык С.П., Безлепкина О.Б. Гормональный статус и маркеры аутоиммунного нарушения сперматогенеза у подростков, перенесших хирургическое лечение по поводу варикоцеле // Педиатрическая фармакология, 2010. № 4 (7). С. 92-94. [Kanevskaya T.A., Yatsyk S.P., Bezlepkina O.B. Hormonal status and markers of autoimmune spermatogenesis disorder in adolescents undergoing surgical treatment for varicocele. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2010, no. 4 (7), pp. 92-94. (In Russ.)]
5. Кириленко Е.А., Онопко В.Ф. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2017. № 2 (2). С. 102-108. [Kirilenko E.A., Onopko V.F. Oxidative stress and male fertility: a modern view of the problem. *Byulleten VSNTS SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2017, no. 2 (2), pp. 102-108. (In Russ.)]
6. Комарова С.Ю., Цап Н.А. Пути снижения риска репродуктивных потерь у детей с варикоцеле // Медицинская наука и образование Урала, 2017. № 1. С. 98-101. [Komarova S.Yu., Tsap N.A. Ways to reduce the risk of reproductive loss in children with varicocele. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2017, no. 1, pp. 98-101. (In Russ.)]
7. Неймарк А.И., Попов И.С., Газаматов А.В. Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией // Экспериментальная и клиническая урология, 2013. № 2. С. 56-60. [Neymark A.I., Popov I.S., Gazamatov A.V. Features of microcirculation of the prostate and gonads in young men suffering from isolated varicocele and varicocele in combination with pelvic congestion. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*, 2013, no. 2, pp. 56-60. (In Russ.)]
8. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлага и Г.М. Бере. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 551 с. [Nishlag E., Bere G.M. Andrology. Men's health and reproductive system dysfunction. Ed. by E. Nishlag and G.M. Bere]. Moscow: Medical News Agency, 2005. 551 p.
9. Попов И.С., Неймарк А.И., Газаматов А.В. Роль предстательной железы в развитии патоспермии при варикоцеле у подростков // Сибирский медицинский журнал, 2012. № 1. С.44-47. [Popov I.S., Neymark A.I., Gazamatov A.V. The role of the prostate gland in the development of pathospermia with varicocele in adolescents. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2012, no. 1, pp. 44-47. (In Russ.)]
10. Шевырин А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции // РМЖ, Медицинское обозрение, 2018. № 12. С. 30-36. [Shevyrin A.A. A modern view of the treatment of disorders of male fertile function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review*, 2018, no. 12, pp. 30-36. (In Russ.)]
11. Яцык С.П., Каневская Т.А., Абрамов К.С., Шарков С.М., Фомин Д.К. Репродуктивное здоровье детей и подростков, перенесших хирургическую коррекцию в связи с андрологической патологией // Педиатрическая фармакология, 2009. № 1 (6). С. 15-22. [Yatsyk S.P., Kanevskaya T.A., Abramov K.S., Sharkov S.M., Fomin D.K. Reproductive health of children and adolescents who underwent surgical correction in connection with andrological pathology. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2009, no. 1 (6), pp. 15-22. (In Russ.)]
12. Al-Adl A.M., El-Karamany T., Issa H., Zaazaa M. The influence of antisperm antibodies, intratesticular haemodynamics and the surgical approach to varicolectomy on seminal variables. *Arab. J. Urol.*, 2014, Vol. 12, no. 4, pp. 309-317.
13. Al-Daghistani H.I., Hamad A.W., Abdel-Dayem M., Al-Swaifi M., Abu Zaid M. Evaluation of Serum testosterone, progesterone, seminal antisperm antibody, and fructose levels among jordanian males with a history of infertility. *Biochem. Res. Int.*, 2010, Vol. 2010, 409640. doi: 10.1155/2010/409640.
14. Arena S., Arena F., Maisano D., Di Benedetto V., Romeo C., Nicòtina P.A. Aquaporin-9 immunohistochemistry in varicocele testes as a consequence of hypoxia in the sperm production site. *Andrologia*, 2011, Vol. 1, no. 43, pp. 34-37.
15. Bonyadi M.R., Madaen S.K., Saghafi M. Effects of varicolectomy on anti-sperm antibody in patients with varicocele. *J. Reprod. Infertil.*, 2013, Vol. 2, no. 14, pp. 73-78.

16. Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Alexeev R.A., Alexandrova L.M., Nikolaeva M.A., Sukhikh G.T. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocele. *Andrology*, 2014, Vol. 2, no. 6, pp. 847-855.
17. Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M. Male fertility and varicocele: role of immune factors. *Andrology*, 2014, Vol. 2, no. 1, pp. 51-58.
18. Bozhedomov V.A., Teodorovich O.V. Epidemiology and causes of autoimmune male infertility. *Urologiia*, 2005, no. 1, pp. 35-44.
19. Cui D., Han G., Shang Y., Liu C., Xia L., Li L., Yi S. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2015, no. 15, pp. 29-36.
20. Djaladat H., Mehraei A., Rezazade M., Djaladat Y., Pourmand G. Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? *South Med. J.*, 2006, Vol. 1, no. 99, pp. 44-47.
21. Jensen C.F., Khan O., Nagras Z.G., Sønksen J., Fode M., Østergren P.B., Shah T., Ohl D.A. CopMich Collaborative Male infertility problems of patients with strict sperm morphology between 5-14% may be missed with the current WHO guidelines. *Scand. J. Urol.*, 2018, Vol. 52, no. 5-6, pp. 427-431.
22. Jiang H., Zhu W.J. Testicular microlithiasis is not a risk factor for the production of antisperm antibody in infertile males. *Andrologia*, 2013, Vol. 5, no. 45, pp. 305-309.
23. McLachlan R.I. Basis, diagnosis and treatment of immunological infertility in men. *J. Reprod. Immunol.*, 2002, Vol. 1-2, no. 57, pp. 35-45.
24. Yasin A.L., Basha W.S. The Epidemiology of anti-sperm antibodies among couples with unexplained infertility in North West Bank, Palestine. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2016, Vol. 10, no. 3, pp. QC01-QC03.
25. Zhao Y., Zhao E., Zhang C., Zhang H. Study of the changes of acrosomal enzyme, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase of infertile patients with positive antisperm antibody in seminal plasma. *Cell Biochem. Biophys.*, 2015, Vol. 73, no. 3, pp. 639-642.

Авторы:

Черешнев В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Пичугова С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; врач лаборатории электронной микроскопии МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Россия

Рыбина И.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; заведующая лабораторией генетики МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Россия

Бейкин Я.Б. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; главный врач МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Chereshnev V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Pichugova S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Physician, Laboratory of Electron Microscopy, Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Rybina I.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Head, Genetics Laboratory, Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Beikin Ya.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Chief Physician, Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 11.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

Received 11.06.2020
Accepted 06.07.2020