



ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЧОЛОВІЧОГО ЧИННИКА НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНКИ

А.М. Гаврилюк¹, В.В. Чоп'як¹, І.Й. Кріль¹, М.Ю. Каменічна², М.М. Курпіш²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Інститут генетики людини Польської академії наук, м. Познань, Польща

Резюме

У статті висвітлено нові аспекти ролі чоловічого чинника в перебігу ранньої стадії вагітності жінки. Крім інших, згадуються генетичні, інфекційні, імуногенетичні та імунологічні аспекти впливу. Запальний процес в еякуляті, який діє на сперматозоїди, впливає на фертильність у невідомий спосіб. Було обстежено 8 соматично здорових чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, та 27 здорових фертильних чоловіків. Визначали кількість основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові, також рівень антиспермальних антитіл і про- та антизапальних цитокінів у сироватці крові та сім'яній рідині. Автори дійшли висновку, що чоловіки, дружини котрих мали ранні викидні, мають прозапальну реакцію в організмі, опосередковану цитокінами, та переважаючий Th-1 тип імунної відповіді. Це прозапальне оточення, на думку дослідників, негативно впливає на функціональні параметри сперматозоїдів та якість сперматогенезу.

Ключові слова

Чоловіче непліддя, ранній викидень, прозапальна імунна відповідь.

На сьогодні близько 10-15% подружніх пар страждають на непліддя. Непліддя називається первинним, якщо запліднення не відбувається, і вторинним, якщо вагітність не доношується. Чоловічий чинник подружнього непліддя становить від 40 до 60% від усіх випадків [27, 30, 36].

Дослідження репродуктивних проблем у жінки, пов'язаних із «проблемним» партнером, і в Україні, і за кордоном проводяться непослідовно [38], їх результати є в більшості випадків контраверсійними, тому рідко беруться до уваги широким загалом акушер-гінекологів, з якими найчастіше контактують жінки з неплідних пар.

© А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як, І.Й. Кріль, М.Ю. Каменічна, М.М. Курпіш

У літературі є доволі мало інформації щодо імунологічних причин первинного та вторинного непліддя. Загалом у жінок визначають такі чинники, асоційовані з викиднями: генетичні, ендокринні, автоімунні, анатомічні, тромбофілічні та інфекційні. Вони спостерігаються найчастіше, асоційовані з віком матері та її популяційною приналежністю, але підтверджуються тільки в 50-60% випадків. Приблизно половина жінок мають ідіопатичні звичні викидні [12, 43]. Вони можуть відбуватися за умов, коли яйцеклітина запліднюється сперматозоїдом із зміненими морфологічними чи функціональними параметрами.

Мета пілотного дослідження — виявити імунологічні зміни в чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, та їх асоціацію зі змінами параметрів сперматозоїдів.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 8 соматично здорових чоловіків, дружини яких мали 2-3 викидні в I триместрі вагітності. Пари були скеровані Львівським обласним центром планування сім'ї з метою з'ясування можливої імунозалежної причини репродуктивних проблем у чоловіка. Чоловіки із сімей, які мали репродуктивні проблеми, були обстежені за таким алгоритмом: скарги (біль внизу живота, в ділянці промежини та попереку, утруднене та болюче сечовипускання); порушення росту бороди та вусів, гінекомастія, надлишкова вага, зміни розподілу підшкірно-жирової клітковини, зниження статевої потенції; переривання вагітності в дружини на ранніх термінах. Був зібраний анамнез хвороби та проведений фізикальний огляд. Визначали зріст та масу тіла пацієнта, фізичний та психічний розвиток у період раннього та пізнього дитинства, наявність у дитинстві чи юнацькому віці травм, операцій на статевих органах або в їх ділянці. Оцінювали загальний стан пацієнта, виявляли наявність супутньої патології і запитували, чи пацієнт не приймає ліків, небезпечних для фертильності. Проводили збір анамнезу життя, в т.ч. статевого. Чоловікам проводили УЗД-діагностику (трансабдомінально чи ректальним зондом) для виявлення патології статевих органів — ретенції яєчок (крипторхізму); аплазії (агенезії) яєчок; а- чи гіпотрофії яєчок, гіпо- або епіспадії тощо; пухлини яєчка, при підозрі на варикоцеле проводили пробу Вальсальви. У вибраній нами групі чоловіків, окрім переривання вагітності в дружини на ранніх термінах, ніяких змін у результатах виконаного алгоритму обстеження не виявлено.

Контрольна група становила 27 соматично здорових фертильних чоловіків. Вік усіх обстежених чоловіків — 20-35 років.

Чоловікам, дружини яких мали ранні викидні, та особам із контрольної групи були проведені такі лабораторні методи обстеження: аналіз еякуляту [7, 45]; імунологічні дослідження — визначення популяційного та субпопуляційного складу циркулюючих лімфоцитів. Для виявлення кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$), В-лімфоци-

тів ($CD19^+$), НК-клітин ($CD16/56^+$), субпопуляцій Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів-хелперів $CD4^+$, цитотоксичних Т-лімфоцитів $CD8^+$, регуляторних Т-лімфоцитів $CD4^+CD25^+$ та Т-лімфоцитів $CD4^+CD25^-$, а також пізніх активізаційних маркерів $CD3^+HLA-DR^+$ та $CD3^+HLA-DR^-$ використовували метод проточної цитометрії з моноклональними антитілами, міченими флуоресцеїном (BD Biosciences, США). Визначення проводили на проточному цитометрі BD FACS Calibur (Becton Dickinson, США). Також їм провели імуноферментне визначення концентрації цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, ІФН- γ , ФНП- α (WECTOR-BEST, Росія) та ТФР- β_1 (DRG Diagnostics, Німеччина). Дослідження проводили на мікроплейфотометрі SUNRISE TECAN (Австрія) в сироватці крові та сім'яній рідині. У цих же біологічних рідинах визначали антиспермальні антитіла (АСАТ) за допомогою непрямого тесту з навантаженими антитілами проти антиспермальних антигенів субтипів IgG, IgA та IgM полістироловими намістниками (indirect immunobead test — IDIBT) [21].

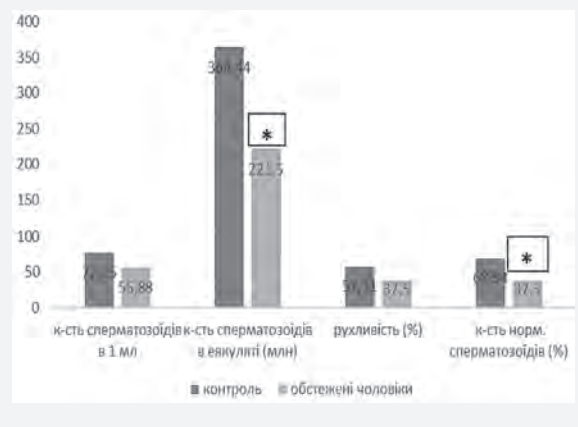
Результати та їх обговорення

Нами було проведено порівняння основних показників спермограми, кількості популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, антиспермальних антигенів та цитокінів групи чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, з результатами в контрольній групі. Під час оцінки основних показників спермограми нами було виявлено, що загальна кількість сперматозоїдів у еякуляті та кількість морфологічно нормальних форм статистично вірогідно ($p < 0,05$) була зниженою в групі чоловіків порівняно з контролем (рис. 1).

Для загальної оцінки імунного статусу чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, нами було проведено визначення основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів і показано, що порівняння складових основної панелі лімфоцитів $CD3^+$, $CD8^+$, $CD4^+$, $CD16/56^+$ та $CD19^+$ не показало статистично вірогідних відмінностей, проте при порівнянні показників у відсотках виявилася чітка тенденція до підвищення кількості $CD3^+$, $CD8^+$, $CD4^+$ у чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, та зниження кількості $CD16/56^+$ та $CD19^+$ порівняно з контрольною групою. Підвищення кількості Т-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій Т-хелперів та Т-цитотоксичних відображає наявність імунної відповіді в ор-

Рисунок 1

Основні показники спермограми здорових фертильних чоловіків та чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні (* — статистично вірогідна відмінність; $p < 0,05$)



ганізмі обстежених чоловіків (припускаємо, що на спермальні антигени), хоча кількість активованих лімфоцитів $CD3^+HLA-DR^+$ та $CD3^-HLA-DR^+$ у них знаходиться на рівні контролю. Рівень Т-регуляторних лімфоцитів $CD4^+25^+$ у чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, був дещо підвищеним. Хоча ці відмінності є статистично невірогідними, ми вважаємо за потрібне показати ці результати, оскільки вони свідчать про певну тенденцію до змін у кількості основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні (рис. 2, 3).

Нами було проведено порівняння кількості основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів між чоловіками досліджуваної групи, в котрих було виявлено АСАТ у сироватці крові та сім'яній рідині. АСАТ-позитивними з групи 8 обстежених чоловіків було двоє (АСАТ у сироватці крові) та троє (АСАТ у сім'яній рідині). АСАТ у сироватці крові були сумішшю ізотипів IgG, IgA і IgM, сайти прикріплення були розташовані в половини цих пацієнтів на голівці сперматозоїда, в усіх АСАТ-позитивних — на кінчику хвостика сперматозоїдів. У обстежених чоловіків із виявленими АСАТ у сім'яній рідині ці антитіла належали до ізотипів IgG та IgA, сайти прикріплення були розташовані тільки на кінці хвостиків сперматозоїдів. Для прогнозування фертильної функції в АСАТ-позитивних пацієнтів найбільш небезпечними є антиспермальні антитіла ізотипів IgG та IgA, які мають сайт прикріплення до голівки, бо це може перешкоджати акросомальній реакції. У АСАТ-позитивних чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, кількість $CD3^+$, $CD4^+$

була статистично вірогідно підвищеною порівняно з контрольною групою (кількість $CD3^+$ у обстежених чоловіків становила $81,00 \pm 2,83\%$, у контрольній групі — $66,95 \pm 7,79\%$; $p < 0,05$; кількість $CD4^+$ у обстежених чоловіків становила $50,50 \pm 4,95\%$, у контрольній групі — $38,91 \pm 5,52\%$; $p < 0,05$). Також статистично вірогідно в АСАТ-позитивних чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, була підвищена кількість $CD4^+25^-$ Т-лімфоцитів — клітин, які втратили супресорну функцію (в обстеженій групі — $0,643 \pm 0,090\%$, у контрольній — $0,458 \pm 0,219\%$; $p < 0,05$).

Наступним фрагментом нашої роботи було визначення низки про- й антизапальних цитокінів у біологічних рідинах чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні. Із всієї групи цитокінів у цих чоловіків у сироватці крові було виявлено

Рисунок 2

Основні кількісні показники популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у здорових фертильних чоловіків і чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні

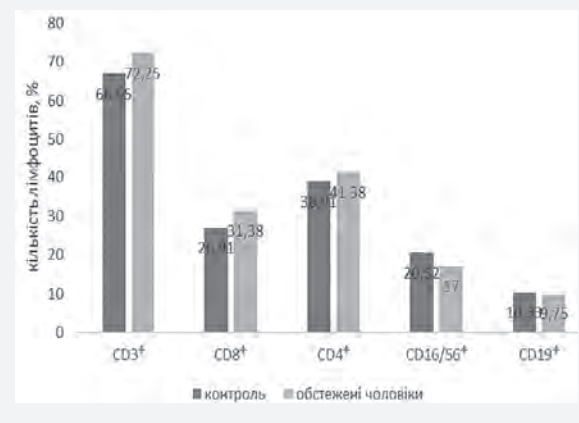
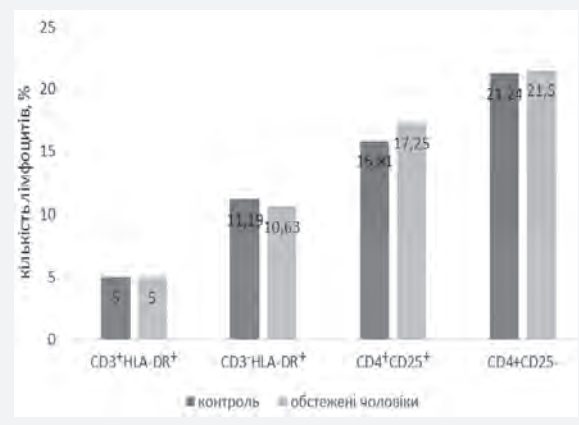


Рисунок 3

Порівняння кількісних показників активованих лімфоцитів і Т-регуляторних лімфоцитів здорових фертильних чоловіків та чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні



тільки статистично вірогідне підвищення прозапального цитокіну ІФН- γ , який відображає активацію як вродженого, так і набутого імунітету, особливо прозапальну активність Т-хелперів 1-го порядку (рис. 4).

Визначення цитокінів у сім'яній рідині показало статистично вірогідне підвищення рівнів ІЛ-6, ІЛ-18 та зниження рівня ФНП- α (рис. 5). Підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-18 відобразило наявність запального процесу в сім'яній рідині, а також опосередковано засвідчило про оксидативний вибух, який завжди асоціюється з високим рівнем ІЛ-6 і може бути причиною функціональних і морфологічних змін сперматозоїдів [10, 24, 33]. Що стосується зниження рівня прозапального цитокіну ФНП- α в сім'яній рідині, то цей результат не можна трактувати однозначно. За даними Yap Cheng C., Mruk D.D. (2012), у чоловічій статевій системі цей цитокін є мультифункціональ-

ним. Він стимулює експресію андрогенного рецептора на клітинах Сертолі, транспорт цинку до гермінальних клітин, рівень лактату, що живить постмейотичні гермінальні клітини, регулює сперміацію. Тому його нестача може бути причиною недостатньо якісного сперматогенезу.

Таким чином, проведені нами семіологічні та імунологічні лабораторні обстеження чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, показали наявність статистично вірогідних відмінностей між деякими показниками в досліджуваній та контрольній групах та намітили тенденції до кількісних змін певних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів. Подальшим завданням стало порівняння наших результатів із літературними даними.

Згідно з даними літератури, не тільки первинне, але й вторинне непліддя пари найбільшою мірою асоційоване з якістю гамет. До основних чинників впливу на кількість та якість сперматозоїдів, асоційованих із первинним непліддям, належать: «банальні» інфекції (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, негемолітичний стрептокок, грамнегативні палички з гемолітичною активністю, *Pseudomonas spp.* (*Burkholderia*), *Micrococcus spp.* тощо) [11]; інфекції TORCH-комплексу [1, 3, 5, 17]; генетично детерміновані вади сперматогенезу та диференціації сперматозоїдів (одиночні дефекти генів, «безладдя» в геномі, патологія хромосом); порушення імунологічної регуляції та аутоімунна відповідь до антигенів сперматозоїдів.

«Банальні» інфекції в еякуляті викликають переважання концентрації ферментів із прооксидантною дією (ксантиноксидаза) над ферментами з антиоксидантною дією, що служить додатковим негативним чинником втрати сперматозоїдами запліднюючої здатності [9, 10, 16, 33]. Прогноз перебігу запалення та його вплив на функцію сперматозоїдів можна визначити за окисно-відновними індексами: супероксиддисмутаза/ксантиноксидаза; каталаза/ксантиноксидаза. Важливим для запліднюючої здатності сперматозоїдів є також підвищений рівень перекисного окислення ліпідів [35]. Велика кількість лейкоцитів у еякуляті може бути додатковим чинником негативного прогнозу для фертильності, бо серед них наявні макрофаги — фагоцити, в яких відбувається активація вищевказаних ферментативних реакцій [4],

Рисунок 4

Концентрація основних цитокінів у сироватці крові чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні (* — статистично вірогідна відмінність; $p < 0,05$)

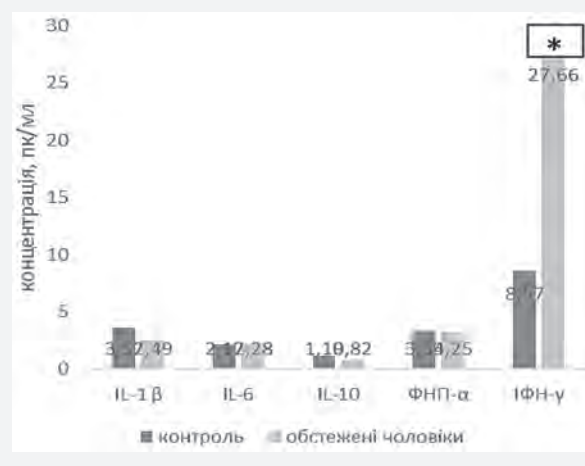
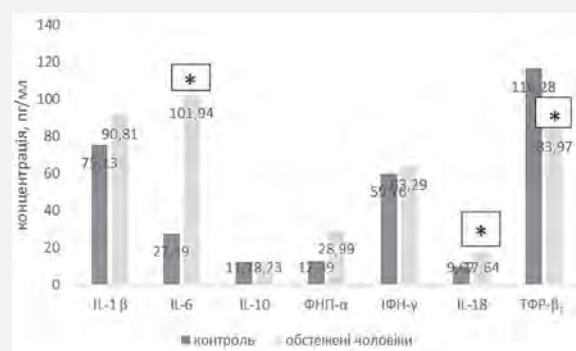


Рисунок 5

Концентрація основних цитокінів у сім'яній рідині чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні (* — статистично вірогідна відмінність; $p < 0,05$)





а також продукція прозапальних цитокінів [24]. Інфекції TORCH-комплексу можуть викликати непрохідність сім'явивідних проток, атрофію яєчок, епідидиміт, орхіт; є тригером утворення антиспермальних антитіл, впливають на кількість сперматозоїдів, їх рухливість, густину еякуляту, кількість лейкоцитів в еякуляті, підвищення рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах, навіть можуть викликати продукцію патологічних форм сперматозоїдів із мікроголівками та цитоплазматичною краплею на шийці [1, 20, 23]. Також на кількість та якість сперматозоїдів впливають генетичні чинники: генітальний муковісцидоз [18]; дефекти гена SRY, який визначає стать та розвиток простати, яєчок [37]; мікрделеції Y-хромосоми [2]; аномалії каріотипу [19]; мутації генів, які спричиняють гіпогонадотропний гіпогонадизм, синдром Кальмана тощо [15].

Суттєве значення як для первинного, так і вторинного непліддя має наявність у чоловіка антиспермальних антитіл (АСАТ). Вони сповільнюють дозрівання чоловічих та жіночих статевих клітин, перешкоджають контакту і злиттю гамет; утруднюють або унеможливають поділ клітин зародка, формування бластоцисти/трофобласту, імплантацію зародка, утворення плаценти; порушують гормональний фон, що контролює ріст ембріона [14, 28, 29]. Основними причинами формування антиспермальних антитіл у чоловіків є: розрив бар'єра кров — яєчко; інфекції уrogenітального тракту; посилена експозиція до антигенів сперматозоїдів (гомосексуальний спосіб життя); анатомічні вади (крипторхізм, варикоцеле, гіпоспадія) — системна продукція. Основною біологічною рідиною для визначення АСАТ є сироватка крові, проте за ряду умов (зокрема, інфекцій уrogenітального тракту) вони продукуються місцево і виявляються в сім'яній рідині [4, 34].

Найважливішими причинами вторинного невиношування, тобто викиднів у жінок через чоловічий чинник, є погана якість сперматозоїдів та еякуляту, хромосомні аномалії та вік батька [20, 26]. Щодо віку, то до гіпотез, які це пояснюють, належить підвищення ступеня пошкодження ДНК у сперматозоїдах чоловіка і, можливо, їх патологічні зміни. У I триместрі вагітності понад 50% спонтанних викиднів асоційовані з генетичними аномаліями плода, решта пов'язані з патологічними процесами в еякуляті. Існують ще й інші причини: запалення чоловічих статевих органів [6]; загальний стан здоров'я

чоловіка [40-42]; вплив базової медикаментозної терапії — метотрексату, циклофосфаміду, азатиоприну [25, 32]; анатомічні вади в чоловіка [39, 44]; гени чоловіка, пов'язані з викиднями в жінки (чоловіки з родинним анамнезом ранніх кардіоваскулярних хвороб та гіпертензії підвищують ризик прееклампсії в партнерки); імунгенетичні чинники ризику викидня при вагітності хлопчиком. Зайва вага в батька є незалежним чинником ризику для вагітності, але може спричинити зниження гестаційного віку дитини [20].

Важливим показником фертильності еякуляту є кількість у ньому сперматозоїдів із масивними фрагментаціями ДНК. Основні причини посиленої фрагментації ДНК:

- 1) пошкодження нереперованої ДНК, що виникає в процесі ремоделювання хроматину;
- 2) деградація ДНК при апоптозі сперматозоїдів;
- 3) оксидативний стрес: утворення реактивних форм кисню переважає над утилізуючою їх антиоксидантною активністю відповідних ферментів.

Фрагментація ДНК негативно впливає на прогресування вагітності. Ця проблема є комбінованою — погано, якщо в чоловіка є пошкоджене ДНК, а в жінки відсутня здатність відновити ДНК за допомогою відповідних ферментів в ооциті [22].

У чоловіків із поганим станом здоров'я (які мали дружин із викиднями в анамнезі) знижується гіпоосмотична рухливість та акросомальний статус сперматозоїдів, відбувається деконденсація нуклеарного хроматину [31]. При заплідненні такими сперматозоїдами яйцеклітини формується дефектний ембріон, що в результаті призводить до викидня.

Доволі часто загальний стан здоров'я чоловіка погіршується внаслідок формування набутих імунodefіцитів. У такому випадку низький рівень лейкоцитів у крові корелює зі зниженням числа сперматозоїдів у еякуляті та їх рухливості. Найбільшою мірою з цим асоційовані цукровий діабет (властивий цій хворобі посилений оксидативний стрес може спричинити порушення статевої функції в чоловіків: сексуальні розлади, імпотенцію, зниження рівня тестостерону, зниження запліднюючого потенціалу сперматозоїдів [13] та імунodefіцит внаслідок впливу базової медикаментозної терапії).

Таким чином, виявлені нами зміни імунного статусу соматично здорових чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, швидше за все,

здійснюють вторинний вплив на сперматогенез та асоціюються з погіршенням якості сперматозоїдів. Отже, на основі проведених нами лабораторних досліджень було виявлено, що в обстеженій групі чоловіків є певні ознаки порушення регуляції імунної відповіді на системному рівні, але вони є більш суттєвими на місцевому рівні.

Такими змінами є:

1. Зміни показників клітинної ланки імунітету, яка відповідає за протибактерійний та протівірусний захист, що створює умови для розквіту «банальних» інфекцій та інфекцій TORCH-комплексу.
2. Порушення цитокинового та хелперно-супресорного видів імунорегуляції в чоловіків, внаслідок чого ослаблюється природний імуносупресивний статус чоловіка: зниження рівня цитокинів з імуносупресивною активністю та підвищення концентрації прозапальних цитокинів; зміни кількості та активності Т-регуляторних клітин у його периферичній крові.
3. Старт автоімунної відповіді до антигенів сперматозоїдів унаслідок погіршення регуляції імунної відповіді в організмі чоловіка.

Висновки

На підставі вищенаведеного нами сформульовані такі висновки:

1. У чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні, переважала прозапальна цитокинова відповідь. Була виявлена зміна цитокинового Th2/Th1-балансу з переважанням Th1-імунної відповіді, що вказує на зміни фізіологічних властивостей сім'яної рідини, яка в нормі є індуктором Th2-відповіді.
2. Надлишкова експресія цитокинів на місцевому й системному рівнях є чинником ризику порушення сперматогенезу та стероїдогенезу в чоловіків, дружини котрих мали ранні викидні.
3. У чоловіків, дружини яких мали ранні викидні, виявлений підвищений рівень антиспермальних антитіл усіх трьох ізотипів із сайтами прикріплення до голівки та кінця хвостика сперматозоїда, що вказує на наявність антигаметного імунітету.

Надійшла до редакції 10.11.2016 р.

Список використаної літератури

1. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин / А.Г. Абдулмеджидова, Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко [и соавт.] // Урология. — 2007. — № 3. — С. 56-59.
2. Веропотвелян Н.П. Анализ микроделетий в локусе AZF у мужчин с различными нарушениями сперматогенеза / Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, С.А. Журавлева [и др.] // Медицинские аспекты здоровья мужчины. — 2012. — № 3 (5). — С. 74-77.
3. Герпетическое инфицирование сперматозоидов при неудачах использования репродуктивных технологий и спонтанном прерывании беременности / Е.Н. Бочарова, Е.Е. Брагина, Ю.К. Гусак Ю.К. [и соавт.] // Урология. — 2007. — № 3. — С. 59-62.
4. Імунологія репродукції / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк / Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів (частина 1). — Львів: Видавництво ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2010. — 226 с.
5. Калинина С.Н. Лечение хронического простатита, обусловленного хламидийной и уреоплазменной инфекцией и осложненного мужским бесплодием / С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский // Урология. — 2010. — № 3. — С. 52-57.
6. Кирпатовский И.Д. Трансплантация гормонпродуцирующих клеток в тестикулярную паравазальную клетчатую щель при секреторном бесплодии и гипоплазии гонад / И.Д. Кирпатовский, Н.А. Покручин // Урология. — 2008. — № 4. — С. 43-45.
7. Лабораторная диагностика мужского бесплодия / В.В. Долгов, С.А. Луговская, Н.Д. Фанченко [и соавт.]. — Тверь: ООО «Тверская фабрика печати», 2007. — 146 с.
8. Мужское бесплодие / Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов. — М.: Эксмо, 2009. — 240 с.
9. Нарушения сперматогенеза и их коррекция у больных хроническим абактериальным простатитом / А.И. Неймарк, р.Т. Алиев, Н.А. Ноздрачев [и соавт.] // Урология. — 2008. — № 1. — С. 44-50.
10. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия / В.А. Божедомов, Д.С. Громенко, И.В. Ушаков [и соавт.] // Урология, — 2009. — № 2. — С. 51-56.
11. Практический опыт комплексного лечения больных экскреторно-токсическим бесплодием / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, П.М. Клименко [и соавт.] // Новости медицины и фармации в мире. — 2010. — № 18 (341). — С. 10-12.
12. Синдром потери плода / И.А. Шакина, М.А. Пилипенко, Е.А. Полторака Е.А [и соавт.] // Новости медицины и фармации в Украине. — 2010. — № 16 (336). — С. 20-21.
13. Amaral S., Oliveira O.J., Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive species / S. Amaral, O.J. Oliveira, J. Ramalho-Santos // Curr. Diabetes Rev. — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 46-54.
14. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: A systemic review and meta-analysis / D. Cui, G. Han, Y. Shang // Clinica Chimica Acta. — 2015. — Vol. 444. — P. 29-36.
15. Assisted Reproductive Treatment Applications in Men With Normal Phenotype but 45, X/46, XY Mosaic Karyotype: Clinical and Genetic Perspectives / S. Kilic, B. Yukse, E. Ozdemir [et al.] // Taiwan Journal Odstet Gynecol. — 2010. — Vol. 49, № 2. — P. 199-202.
16. Changes in sperm apoptotic markers as related to seminal leukocytes and elastase / B. Zorn, A. Ihan, A.N. Kopitar [et al.] // Reprod. Biomed. Online. — 2010. — Vol. 21. — № 1. — P. 84-92.
17. Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility / I. Günyeli, F. Abike, I. Dündar [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2011. — Vol. 283. — P. 379-385.
18. CFTR-Related Disorders / S.M. Moskowitz, J.F. Chmiel, D.L. Stern [et al.] // Gene Reviews. — 2001. — Vol. 26. — P. 1-23.



19. Cytogenetic findings and reproductive outcome of infertile couples referred to an assisted reproduction program / G.M. Tiboni, I. Verna, F. Giampietro [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2010. — № 12. — P. 334-401.
20. Dekker G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P.Y. Robillard, C. Roberts // *Journal of Reproductive Immunology.* — 2011. — Vol. 89, № 4. — P. 126-132.
21. Domagala A. Antisperm antibodies in prepubertal boys and their reactivity with antigenic differentiated spermatozoa / A. Domagala, M. Kamieniczna, M. Kurpisz // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40. — P. 223-229.
22. Effect of sperm DNA fragmentation on pregnancy outcome depends on oocyte quality / M. Mesequer, R. Santiso, N. Garrido [et al.] // *Fertility and Sterility.* — 2011. — Vol. 95. — № 1. — P. 124-128.
23. Eley A. How to detect Chlamydia trachomatis in males? / A. Eley // *J. Androl.* — 2011. — Vol. 32. — № 1. — P. 15-22.
24. Fraczek M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders / M. Fraczek, M. Kurpisz // *Journal of Reproductive Immunology.* — 2015. — Vol. 108. — P. 98-104.
25. French A.E. Effect of methotrexate on male fertility / A.E. French, G. Koren // *Canadian Family Physician.* — 2003. — Vol. 49. — P. 577-578.
26. Freour T. Evaluation of the male of the infertile couple / T. Freour, A. Delvigne, P. Barrire // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* — 2010. — Vol. 39, № 8 (Suppl. 2). — P. 45-52.
27. Health and life style among infertile men and women / M. Revonta, J. Raitanen, S. Sihvo [et al.] // *Sexual and Reproductive Healthcare.* — 2010. — Vol. 1. — P. 91-98.
28. Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy / E. Leushuis, J.W. Van de Steeg, P. Steures [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92, № 5. — P. 1659-1665.
29. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates / K. Abshagen, H.M. Behre, T.G. Cooper [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 70. — P. 355-356.
30. Informations for the infertile couple / P. Oger, B. Nicollet, B. Wainer [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* — 2010. — Vol. 39. — № 8 (Suppl. 2). — P. 100-112.
31. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? / P. Saxena, M.M. Misro, S.P. Chaki [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90. — № 5. — P. 1854-1858.
32. Janssen N.M. The Effects of Immunosuppressive and Anti-inflammatory Medications on Fertility, Pregnancy and Lactation / N.M. Janssen, M.S. Genta // *Arch Intern Med.* — 2000. — Vol. 160. — № 13. — P. 610-618.
33. Kurpisz M. Oxidative stress, innate immunity and sperm quality. Symposium Abstracts / M. Kurpisz, F. Monika, P. Malgorzata [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology.* — 2011. — Vol. 90. — P. 140-141.
34. Kurpisz M. Immune Chemistry of ASA / M. Kurpisz, M. Kamieniczna // *Immune infertility / The Impact of Immune Reactions on Human Infertility.* — California: Springer, 2010. — P. 79-90.
35. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in infertile men: correlation with semen parameter // F. BenAbdallah, I. Dammak, H. Attia [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2009. — Vol. 23. — P. 99-104.
36. Martinez G. Fertility of men and women aged 15-44 years in the United States: National Survey of Family Growth, 2006-2010 // G. Martinez, K. Daniels, A. Chandra // *Natl. Health Stat. Report.* — 2012. — Vol. 51, № 1-28.
37. Matzuk M.M. The biology of infertility: research advances and clinical challenges / M.M. Matzuk, D.J. Lamb // *Nature Medicine.* — 2008. — Vol. 14, № 11. — P. 1197-1213.
38. Merhi Z.O. Gender «tailored» conceptions: should the option of embryo gender selection be available to infertile couples undergoing assisted reproductive technology? / Z.O. Merhi, L.J. Pal // *Med. Ethics.* — 2008. — Vol. 34, № 8. — P. 590-593.
39. Pisipati S. The role of urological surgery in male infertility / S. Pisipati, R. Pearcy // *Hum. Fertil. (Camb).* — 2010. — Vol. 13. — № 4. — P. 233-241.
40. Relationship between semen production and medical comorbidity / M.L. Eisenberg, LiS. Behr, R.R. Pera [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2015. — Vol. 103, № 1. — P. 66-71.
41. Relationship of blood and semen lead level with semen parameter / P. Fatima, B.C. Debnath, M.M. Hossain [et al.] // *Mymensingh. Med. J.* — 2010. — Vol. 19, № 3. — P. 405-414.
42. Semen characteristics and inflammatory mediators in infertile men with different clinical diagnoses / E. Moretti, I. Cosci, A. Spreafico [et al.] // *Int. J. Androl.* — 2009. — Vol. 32. — P. 637-646.
43. Van Halteren A.G.S. Tolerance and sensitization to minor histocompatibility antigens in mother-offsprings pairs. Symposium Abstracts / A.G.S. Van Halteren // *Journal of Reproductive Immunology.* — 2011. — Vol. 90. — P. 132-133.
44. Wiser A., Raviv G., Wiessenberg R., Elizur S.E., Levron J., Machtonger R., Madgar I. Does age at orchidopexy impact on the results of testicular sperm extraction? // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — Vol. 19. — № 6. — p. 778-783.
45. World Health Organization reference values for human semen characteristics / T.C. Cooper, E. Noonan, S. Eckardstein [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — Vol. 36. — P. 231-245.

The immunological aspects of influence of male infertility factor on reproductive problems in womens

A.M. Havrylyuk, V.V. Chopyak, I.Y. Kril, M.J. Kamieniczna, M.M. Kurpisz

Abstract

In the article new aspects of the male factor and its role in the early stages of pregnancy are described. Among others, genetic, infectious and immunogenetics factors are underlined as well as immunological ones. Semen inflammation, influencing on the spermatozoa, art a lot of unclarifield consequences. We were examined somatically healthy men (n=8), whose wives had early miscarriages, and 27 healthy fertile men. We were detected the count of population and subpopulation of lymphocytes in peripheral blood also the value of antisperm antibodies and the concentration of pro- and antiinflammation cytokines in blood serum and seminal plasma. We were concluded, that men, whose wives had early miscarriages, had the predominante proinflammation cytokine reaction and prevalence of Th-1 type of immune response. This proinflammation milieu, in our opinion, make the negative effect on functional parameters of spermatozoa and quality of spermatogenesis.

Keywords: male infertility, early miscarriage, proinflammation immune response.