

ДИНАМИКА УРОВНЯ АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ПОДРОСТКОВ С ЛЕВОСТОРОННИМ ВАРИКОЦЕЛЕ

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. Варикоцеле представляет собой варикозное расширение вен семенного канатика и относится к одной из самых распространенных патологий, диагностируемых в детском и подростковом возрасте, имеющей высокую степень риска исхода в infertility. Варикоцеле рассматривается в качестве кофактора развития иммунологической формы бесплодия в результате повреждения гематотестискулярного барьера на фоне венозного стаза, гипертермии, ишемии тестикулярной ткани. Цель исследования – определение уровня антиспермальных антител (АСАТ) в сыворотке крови и эякуляте у подростков с левосторонним варикоцеле, оценка динамики уровня АСАТ в сыворотке крови в различных возрастных группах в послеоперационном периоде, в зависимости от степени варикоцеле. 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.

Не установлено повышения уровня АСАТ выше допустимых значений ни у одного обследуемого. В динамике уровня АСАТ в сыворотке крови выявлено нарастание показателей в возрасте 15–16 лет у подростков обеих групп с тенденцией к снижению в группе сравнения к 17-летнему возрасту и без тенденции к снижению в основной группе. Не обнаружено достоверно значимых различий в уровне АСАТ в сыворотке крови в зависимости от степени варикоцеле, от давности варикоцелэктомии.

Ключевые слова: варикоцеле, подростки, антиспермальные антитела, бесплодие, варикоцелэктомия

DYNAMICS OF SPERM ANTIBODY LEVELS IN ADOLESCENTS WITH LEFT-SIDED VARICOCELE

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. Varicocele means a varicose vein of the spermatic cord, being among the most common disorders diagnosed in childhood and adolescence, which suggests a high risk for infertility. Varicocele is considered an additional factor for immune-dependent infertility which results from damaged hemato-testicular barrier due to venous blood stasis, hyperthermia, testicular ischemia. Our objective was to determine levels of the sperm

Адрес для переписки:

Пичугова Светлана Владимировна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (905) 802-15-39.
Факс: 8 (343) 204-71-57.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Address for correspondence:

Pichugova Svetlana V.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (905) 802-15-39.
Fax: 7 (343) 204-71-57.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Образец цитирования:

С.В. Пичугова, И.В. Рыбина, Я.Б. Бейкин «Динамика
уровня антиспермальных антител у подростков
с левосторонним варикоцеле» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 969–976.
doi: 10.15789/1563-0625-DOS-1873

© Пичугова С.В. и соавт., 2020

For citation:

S.V. Pichugova, I.V. Rybina, Ya.B. Beikin “Dynamics of
sperm antibody levels in adolescents with left-sided varicocele”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2020, Vol. 22, no. 5, pp. 969–976.
doi: 10.15789/1563-0625-DOS-1873

DOI: 10.15789/1563-0625-DOS-1873

antibodies in serum and ejaculate in adolescents with left-sided varicocele, in order to assess the changing levels of sperm antibodies in blood serum at different ages during the postoperative period, depending on the degree of varicocele. For adolescents with left-sided varicocele and without varicocele, the serum levels of sperm antibodies were determined annually at the age of 14 to 17 years, as well as registration of sperm antibodies titer in seminal fluid at the age of 17 years. The levels of sperm antibodies in blood serum were traced in dynamics for the main group and comparison group, also comparing the groups with different degrees of varicocele, like as the patients before and after surgical varicocele correction. We did not reveal increased levels of the sperm antibodies over reference values in any subject under study. The level changes of sperm antibodies in serum showed an increase in these indexes at the age of 15-16 years in adolescents of both groups with a trend for a decrease in the comparison group by 17 years of age, however, without such tendency in the main group. No significant differences were found in the levels of sperm antibodies in blood serum depending on the degree of varicocele, and on the time after varicocelectomy.

Keywords: varicocele, adolescents, sperm antibodies, infertility, varicocelectomy

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

Введение

Приоритетной государственной задачей во всем мире является охрана репродуктивного здоровья населения [5]. В России отмечается особая актуальность этой задачи, связанная с процессом депопуляции, обусловленной демографическим кризисом, наметившимся в нашей стране в последние годы [9, 11]. На фоне сложившейся неблагоприятной тенденции особенно важным является сохранение репродуктивного здоровья мальчиков и подростков. К одной из самых распространенных патологий, диагностируемых в детском и подростковом возрасте, относится варикоцеле [3, 4]. Согласно данным ведущих российских урологов-андрологов, количество мальчиков, перенесших оперативное вмешательство на органах репродуктивной системы, увеличивается с каждым годом [4]. Варикоцеле представляет собой варикозное расширение вен семенного канатика, и его частота встречаемости среди лиц мужского пола составляет 15-40%, что делает его самой распространенной андрологической патологией [7, 13, 16]. Частота встречаемости левостороннего варикоцеле составляет 77-92%, в то время как правостороннее варикоцеле диагностируется в 1-8% случаев, а двустороннее – в 2,6-38% случаев [2]. Это обусловлено анатомическими различиями в дренажной системе яичек, поскольку правая яичковая вена впадает в vena cava inferior, а левая – в левую почечную вену [21]. Повышение гидростатического давления в левой тестикулярной вене обусловлено компрессией почечной вены слева аортой и верхней мезентериальной артерией – аорто-мезентериальный пинцет (nutcracker effect), что и приводит к варикозному расширению вен семенного канатика слева [26]. Являясь агрессивной формой орхопатии, варикоцеле в подростковом возрасте имеет высокую степень риска исхода в infertility [6, 8]. Рассматривается несколько теорий, приводящих к развитию бесплодия

при варикоцеле, такие как наличие ретроградного кровотока венозной крови от почечной вены к яичку с последующим ишемическим поражением его паренхимы, рефлюкс биологически активных веществ (катехоламинов) из почек и надпочечников в гонады, повышение температуры в яичке, венозная гипертензия, развитие оксидантного стресса, гипоандрогения [6, 12, 16, 17]. Одним из механизмов infertility при варикоцеле рассматривается развитие иммунологической формы бесплодия, которая связана с нарушением целостности гематотестикулярного барьера и образованием антиспермальных антител (АСАТ), определяемых в сыворотке крови и эякуляте у мужчин [10, 24, 25]. АСАТ часто выявляются у пациентов с варикоцеле, по данным разных источников в 25-40% случаев [12, 16, 17, 18]. Известно, что варикоцеле не является непосредственной причиной аутоиммунной реакции против сперматозоидов, а выступает в качестве кофактора, повышающего риск развития иммунологического 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]. Кроме того, при варикоцеле установлено снижение экспрессии Е-кадгерина и альфа-катенина в местах соединения клеток Сертоли, что может также привести к повышению проницаемости гематотестикулярного барьера и выработке АСАТ [13]. АСАТ вызывают агглютинацию сперматозоидов, фиксируясь на их поверхности, снижают их подвижность, ухудшают проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь, нарушают акросомальную реакцию, препятствуют оплодотворению яйцеклетки [10, 12, 19, 27, 28, 30].

Логично предположить, что более тяжелая степень варикоцеле приведет к более выраженным изменениям тестикулярной ткани и, следовательно, к более высокой вероятности развития иммунологической формы бесплодия.

Дискуссионным остается вопрос о влиянии хирургической коррекции варикоцеле на уровень АСАТ. 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, 23, 29].

Поэтому у подростков с варикоцеле в качестве одного из прогностических критериев возможного бесплодия важно не только определение уровня АСАТ в сыворотке крови и эякуляте, но и оценка их уровня в динамике в послеоперационном периоде в зависимости от степени варикоцеле.

Цель исследования — определение уровня АСАТ в сыворотке крови и эякуляте у подростков с левосторонним варикоцеле, оценка динамики уровня АСАТ в сыворотке крови в различных возрастных группах в послеоперационном периоде, в зависимости от степени варикоцеле.

Материалы и методы

Обследовано 92 подростка с левосторонним варикоцеле. Пациентам ежегодно проводилось определение уровня АСАТ в сыворотке крови за период от 14 лет до достижения ими 17 лет (4-кратно). В возрасте 17 лет проводилось определение уровня АСАТ в эякуляте. Все пациенты и их законные представители дали информированное согласие на участие в исследовании.

По степени варикоцеле пациенты были разделены на две группы по 46 человек с II и III степенью соответственно.

Определение уровня АСАТ до оперативного вмешательства с последующей варикоцелэктомией и динамическим наблюдением было выполнено 43 пациентам. У остальных 49 подростков хирургическое вмешательство по коррекции варикоцеле было 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.

Определение АСАТ в сыворотке крови проводилось методом количественного ИФА на сертифицированных диагностических наборах фирмы Bioserv, имеющих регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации и разрешенных для использования в медицинских целях. В исследовании определялась концентрация антител в МЕ/мл, положительным (диагностически значимым) считался результат с концентрацией более 60 МЕ/мл. Уровень АСАТ менее 60 МЕ/мл оценивался как

нормальный. Оценка результатов исследования выполнена на фотометре "Multiscan Plus" фирмы Labsystems. Инструкция к набору не содержит информации на возможность неспецифического связывания реагентов с какими-либо компонентами, кроме антител к антигенам сперматозоидов.

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 уровня АСАТ в динамике по возрастам были получены следующие данные (табл. 1).

При сравнении показателей уровня АСАТ между пациентами основной группы и группы сравнения было 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.

Далее был проведен анализ динамики уровня АСАТ в зависимости от степени варикоцеле. Результаты представлены в таблице 2.

Статистически значимых различий в уровне АСАТ у пациентов в одинаковых возрастных группах при II и III степенях варикоцеле не установлено.

При сравнении уровней АСАТ в зависимости от степени варикоцеле у пациентов в основной группе с показателями уровня АСАТ пациентов группы сравнения достоверно значимых различий не выявлено.

Поскольку группе подростков в количестве 43 человек первичное определение уровня АСАТ в сыворотке крови было проведено до оперативной коррекции варикоцеле, было предложено оценить эти результаты в качестве маркера инициации оперативным вмешательством аутоиммунных реакций, обусловленных возможным повреждением гематотестикулярного барьера. У остальных 49 подростков, у которых операция была в анамнезе за 1-2 года до начала исследования, была оценена динамика уровня АСАТ. Условно пациенты были разделены на группу «до операции» и группу «после операции». Показатели уровня АСАТ условных групп в зависимости от давности оперативного вмешательства были сопоставлены между собой и с показателями уровня АСАТ пациентов группы сравнения. Результаты представлены в таблице 3.

Не установлено статистически значимых различий в уровне АСАТ у пациентов в возрасте 14 лет, которым еще не проведена была оперативная коррекция варикоцеле, и у пациентов, перенес-

ших варикоцелэктомии. В дальнейшем послеоперационном периоде также не отмечено достоверно значимых различий в уровне АСАТ между группами одного возраста.

При проведении сравнения уровней АСАТ у пациентов основной группы в зависимости от давности проведения варикоцелэктомии и у пациентов группы сравнения не зафиксировано достоверно значимых различий в показателях в группах одного возраста.

Пациентам, достигшим возраста 17 лет, было проведено определение уровня АСАТ в семенной жидкости. В 77 случаях (83,7%) АСАТ не были обнаружены, а в 9 случаях (9,8%) определялся титр 1:50, что соответствовало 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 сравнения 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 ни у одного человека из всех обследуемых не диагностировано повышения уровня АСАТ в сыворотке крови выше допустимых методикой значений.

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

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

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele)				Группа сравнения Comparison group			
	14 лет 14 years n = 92	15 лет 15 years n = 92	16 лет 16 years n = 92	17 лет 17 years n = 92	14 лет 14 years n = 20	15 лет 15 years n = 20	16 лет 16 years n = 20	17 лет 17 years n = 20
Уровень АСАТ в сыворотке крови (Ед/мл) Serum antisperm antibodies (U/ml)	10,76± 6,57	23,96± 11,34	27,63± 10,73	29,25± 11,59	13,82± 12,11	28,74± 9,77	29,09± 8,64	26,77± 8,90
	p ₂	p ₁ ; p ₂ ; p ₃	p ₃		p ₄	p ₁ ; p ₄		

Примечание. p₁ – достоверно значимые различия в уровне АСАТ между пациентами в возрасте 15 лет в основной группе и в группе сравнения (p < 0,05); p₂ – достоверно значимые различия в уровне АСАТ между пациентами в возрасте 14 и 15 лет в основной группе (p < 0,05); p₃ – достоверно значимые различия в уровне АСАТ между пациентами в возрасте 15 и 16 лет в основной группе (p < 0,05); p₄ – достоверно значимые различия в уровне АСАТ между пациентами в возрасте 14 и 15 лет в группе сравнения (p < 0,05).

Note. p₁, significantly significant differences in the level of antisperm antibodies between patients aged 15 years in the main group and in the comparison group (p < 0.05); p₂, significantly significant differences in the level of antisperm antibodies between patients aged 14 and 15 years in the main group (p < 0.05); p₃, significantly significant differences in the level of antisperm antibodies between patients aged 15 and 16 years in the main group (p < 0.05); p₄, significantly significant differences in the level of antisperm antibodies between patients aged 14 and 15 years in the comparison group (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ АСАТ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВАРИКОЦЕЛЕ

TABLE 2. INDICATORS OF ANTISPERM ANTIBODIES LEVEL IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP, DEPENDING ON THE DEGREE OF VARICOCELE

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele)							
	14 лет, II ст. 14 years, II degree n = 46	14 лет, III ст. 14 years, III degree n = 46	15 лет, II ст. 15 years, II degree n = 46	15 лет, III ст. 15 years, III degree n = 46	16 лет, II ст. 16 years, II degree n = 46	16 лет, III ст. 16 years, III degree n = 46	17 лет, II ст. 17 years, II degree n = 46	17 лет, III ст. 17 years, III degree n = 46
Уровень АСАТ в сыворотке крови (Ед/мл) Serum antisperm antibodies (U/ml)	10,29± 4,72	11,23± 8,04	23,95± 11,48	23,96± 11,32	25,69± 9,05	29,55± 11,98	28,10± 11,41	30,43± 11,79

Примечание. $p > 0,05$ в сравниваемых группах в одном возрастном периоде.

Note. $p > 0.05$ in the compared groups in the same age period.

ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ АСАТ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

TABLE 3. LEVELS OF ASA OF PATIENTS OF THE MAIN GROUP DEPENDING ON THE PRESCRIPTION OF SURGICAL INTERVENTION AND PATIENTS OF THE COMPARISON GROUP

Показатель Indicator	Основная группа, до операции Main group, before surgery n = 43	Основная группа, после операции Main group, after surgery n = 49	Группа сравнения Comparison group n = 20
Уровень АСАТ в сыворотке крови (Ед/мл) Serum antisperm antibodies (U/ml)	14 лет 14 years		
	10,34±7,74	11,13±5,40	13,82±12,13
	15 лет 15 years		
	23,85±11,97	24,05±10,87	28,74±9,77
	16 лет 16 years		
	27,63±12,03	27,62±9,57	29,09±8,64
	17 лет 17 years		
	29,97±12,69	28,61±10,61	26,77±8,90

Примечание. См примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

Установлена различная динамика показателя для пациентов основной группы и группы сравнения. Наименьший уровень АСАТ зафиксирован у подростков в возрасте 14 лет в обеих группах. Далее у подростков группы сравнения происходит нарастание показателя, наибольшие значения уровня АСАТ отмечены в возрасте 15-16 лет с последующим уменьшением значений в

17 лет. У пациентов с варикоцеле также происходит нарастание уровня АСАТ, который достигает максимальных величин в возрасте 17 лет, но без тенденции к снижению (рис. 1).

Плотные контакты между клетками Сертоли, формирующими гематотестикулярный барьер, образуются тогда, когда первые зародышевые клетки герминативного эпителия вступают в

фазу мейоза, а у человека этот период приходится преимущественно на 15 лет и связан с началом повышения синтеза тестостерона [1]. Кроме того, существует мнение, что проникновение небольшого количества спермальных антигенов через гематотестикулярный барьер имеет физиологическое значение – индукция иммунологической толерантности к антигенам гамет [22]. Возможно, имеющийся уровень АСАТ, определяемый в 14 лет, обеспечен еще не сформированным гематотестикулярным барьером, а резкое повышение уровня АСАТ в 15 лет, характерное для подростков обеих групп, происходит за счет контакта крови с уже начинающими изменяться клетками герминативного эпителия на фоне еще не полностью сформированных контактов между клетками Сертоли. У пациентов группы сравнения нет изменений ткани яичка, и, вероятно, происходит физиологичное формирование гематотестикулярного барьера, что приводит к изоляции герминативного эпителия и последующему снижению уровня АСАТ в сыворотке крови. При варикоцеле в условиях нарушения гемодинамики в тестикуле, ишемии, рефлюкса предположительно отмечается более позднее начало фазы мейоза и процесс формирования гематотестикулярного барьера несколько замедлен, о чем свидетельствует 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. Получен-

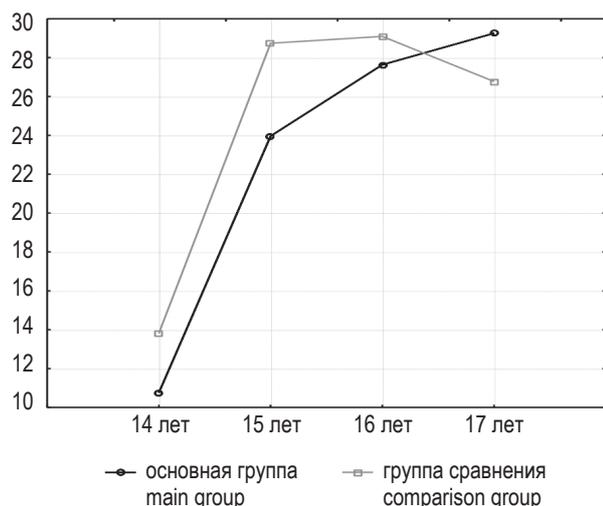


Рисунок 1. Динамика уровня АСАТ у пациентов основной группы и группы сравнения за период 14-17 лет

Figure 1. Dynamics of the level of antisperm antibodies in patients of the main group and the comparison group for a period of 14-17 years

ные результаты у здоровых подростков, на наш взгляд, не могут трактоваться как патологические по ряду причин. Во-первых, несмотря на то, что у здоровых подростков показатели уровня АСАТ более высокие, они, тем не менее, укладываются в значения нормальных величин. Во-вторых, более высокий уровень АСАТ у здоровых подростков сохраняется до 16 лет, а затем наблюдается его снижение, в то время как у подростков с варикоцеле уровень АСАТ неуклонно возрастает и тенденции к снижению не наблюдается. Это, возможно, может свидетельствовать о том, что у здоровых подростков к 16-17 годам сформировался гематотестикулярный барьер, происходит постепенная элиминация ранее образовавшихся АСАТ, дальнейшего синтеза АСАТ не происходит в отличие от подростков с варикоцеле.

Сравнение уровней АСАТ в сыворотке крови у пациентов с II и III степенью варикоцеле не выявило достоверно значимых различий. Это, вероятно, связано с тем, что степень варикоцеле отражает клинические проявления заболевания, а не тяжесть повреждения тестикулярной ткани и, в том числе, гематотестикулярного барьера.

Не установлено достоверно значимой разницы в уровне АСАТ у подростков в возрасте 14 лет, которым исследование проводилось непосредственно перед операцией и подростков, у которых операция была в анамнезе. Дальнейшее исследование показало, что не происходит нарастания показателей АСАТ выше допустимого значения не только после оперативного вмешательства, но в отдаленном послеоперационном периоде. Можно предположить, что оперативное вмешательство на репродуктивных органах не привело к иницированию аутоиммунных реакций.

В основной группе зафиксированы пациенты с повышенным титром АСАТ в семенной жидкости, в то время как в группе сравнения таких пациентов не выявлено. Это требует тщательного исследования эякулята с целью исключения воспалительных процессов в репродуктивном тракте, поскольку именно они являются наиболее частой причиной формирования иммунологической формы infertility.

Выводы

1. Гематотестикулярный барьер не является абсолютно непроницаемым для спермальных антигенов, что способствует поддержанию уровня антиспермальных антител в пределах референтного интервала, необходимого для иммунологической толерантности.

2. У пациентов с варикоцеле не диагностировано повышение уровня АСАТ выше референтного значения, но и не зафиксировано тенденции к снижению уровня АСАТ в сыворотке крови при динамическом исследовании, что требует дальнейшего наблюдения за подростками с це-

лю своевременной диагностики формирования иммунологической формы бесплодия.

3. Уровень АСАТ в сыворотке крови не зависит от степени варикоцеле.

4. Варикоцелэктомия не провоцирует развитие аутоиммунных реакций к сперматозоидам.

5. Наличие АСАТ в семенной жидкости у подростков с варикоцеле требует дальнейшего тщательного обследования пациента с целью выявления воспалительных процессов в репродуктивном тракте и профилактики развития иммунологической формы infertility.

Список литературы / References

1. 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.

2. Евдокимов В.В., Захариков С.В., Кастрикин Ю.В. Варикоцеле у детей и подростков // Лечение и профилактика, 2017. № 2. С. 53-56. [Evdokimov V.V., Zakharikov S.V., Kastrikin Yu. V. Varicocele in children and adolescent. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention*, 2017, no. 2, pp. 53-56. (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. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News 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. Т. 7, № 4. С. 92-94. [Kanevskaya T.A., Yatsyk S.P., Bezlepkina O.B. Hormonal status and markers of autoimmune disorders of spermatogenesis in adolescents undergoing surgical treatment for varicocele. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2010, Vol. 7, no. 4, pp. 92-94. (In Russ.)]

5. Комарова С.Ю. Проблемы и перспективы андрологической помощи детям в прогнозе репродуктивного статуса мегаполиса // Уральский медицинский журнал. Детская урология, 2013. № 9. С. 10-13. [Komarova S.Yu. Problems and prospects of andrological assistance to children in predicting the reproductive status of a megalopolis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal. Detskaya urologiya = Ural Medical Journal. Children's Urology*, 2013, no. 9, pp. 10-13. (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 losses in children with varicocele. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2017, no. 1, pp. 98-101. (In Russ.)]

7. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Давыдов А.В., Салдан И.П., Ноздрачев Н.А. Реабилитация пациентов с мужским бесплодием после варикоцелэктомии // Эффективная фармакотерапия, 2018. № 9. С. 8-12. [Neymark A.I., Neymark B.A., Davydov A.V., Saldan I.P., Nozdrachev N.A. Rehabilitation of patients with male infertility after varicocele. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2018, no. 9, pp. 8-12. (In Russ.)]

8. 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 // Андрология, 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. *Andrologiya = Andrology*, 2013, no. 2, pp. 56-60. (In Russ.)]

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. Т. 6, № 1. 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, Vol. 6, no. 1, pp. 15-22. (In Russ.)]

12. Al-Adi A.M., El-Karamany T., Issa H., Zaazaa M. The influence of antisperm antibodies, intratesticular haemodynamics and the surgical approach to varicocele on seminal variables. *Arab J. Urol.*, 2014, Vol. 4, no. 12, 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, 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 varicocelectomy 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 varicocelectomy. *Andrology*, 2014, Vol. 6, no. 2, pp. 847-855.
17. Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M., Male fertility and varicocele: role of immune factors. *Andrology*, 2014, Vol. 1, no. 2, 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. Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: never insights into its pathophysiology. *Indian J. Urol.*, 2011, no. 27, pp. 58-64.
22. Fijak M., Meinhardt A. The testis in immune privilege. *Immunol. Rev.*, 2006, Vol. 213, pp. 66-81.
23. Jensen C.F.S., 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. 5-6, no. 52, pp. 427-431.
24. 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.
25. McLachlan R.I. Basis, diagnosis and treatment of immunological infertility in men. *J. Reprod. Immunol.*, 2002, Vol. 1-2, no. 57, pp. 35-45.
26. Naughton C.K., Nangia A.K., Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum. Reprod. Update*, 2011, no. 7, pp. 461-472.
27. Restrepo B., Cardona-Maya W. Antisperm antibodies and fertility association. *Actas Urol. Esp.*, 2013, Vol. 9, no. 37, pp. 571-578.
28. Ulcova-Gallova Z., Gruberova J., Vrzalova J., Bibkova K., Peknicova J., Micanova Z., Topolcan O. Sperm antibodies, intra-acrosomal sperm proteins, and cytokines in semen in men from infertile couples. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2009, Vol. 3, no. 61, pp. 236-245.
29. Yasin A.L., 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. 3, no. 10, pp. 1-3.
30. 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. 3, no. 73, pp. 639-642.

Авторы:

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

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

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

Authors:

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

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

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

Поступила 17.10.2019

Отправлена на доработку 15.12.2019

Принята к печати 13.05.2020

Received 17.10.2019

Revision received 15.12.2019

Accepted 13.05.2020