

УДК: 618.177-089.888.11:078.33:616.69-008.8

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ СВОЙСТВ СПЕРМЫ И ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ С НАРУШЕНИЯМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Бабич Светлана Михайловна, Алейник Владимир Алексеевич, Ходжиматов Гуломидин Минходжиевич, Негматшаева Хабибахон Набиевна, Ибрагимова Салтанатхон Рузиевна, Шокирова Садокатхон Мухамматсолиевна

Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан

ФЕРТИЛЛИГИ БУЗИЛИШИ БУЛГАН ЖУФТЛИКЛАРДА ЦЕРВИКАЛ ШИЛЛИК ВА СПЕРМАНИНГ ИММУН ХУСУСИЯТЛАРИ

Бабич Светлана Михайловна, Алейник Владимир Алексеевич, Ходжиматов Гуломидин Минходжиевич, Негматшаева Хабибахон Набиевна, Ибрагимова Салтанатхон Рузиевна,

Шокирова Садокатхон Мухамматсолиевна

Андижон давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

FEATURES OF THE IMMUNE PROPERTIES OF SPERM AND CERVICAL MUCUS IN MARRIED COUPLES WITH IMPAIRED FERTILITY

Babich Svetlana Mikhaylovna, Aleynik Vladimir Alekseevich, Khodzhimatov Gulomidin Minhodzhevich, Negmatshaeva Habiba Nabievna, Ibragimova Saltanathon Ruzievna,

Shokirova Sadokathon Muhammatsolievna

Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan

e-mail: bsm959@mail.ru

Аннотация. Долзарблиги. Уруғлик плазмасининг тартибга солувчи роли тўғрисида маълумотлар асосан хайвонлар тажрибаларида олинган. Эндометрийдаги иммунокомпетент хужайралар сони ва таркибига эркаклар пушт суюкликнинг иммуномодуляцион таъсири аниқланган, бу эса эмбрионни муваффақиятли имплантация қилиниши ва хомилдорликнинг ривожланишида ёрдам беради. Мақсад. Фертиллик қобилияти пасайган жуфтликларда эркаклар пушт суюкликни ва аёлнинг цервик-вагинал шиллиқ таркибидаги ялликланишига хос ва ялликланишига қарши интерлейкинларнинг маҳаллий иммунитетни омилларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш. Материаллар ва усуллар. Тадқиқотда фертиллик қобилияти бузилган 65 жуфтликлар ўрганилиб, уларда эркаклардан олинган 65 эякулятлар ва цервик-вагинал шиллиқнинг 65 намунаси ўрганилди. Барча жуфтликлар уч гуруҳга бўлинган: соғлом, анамнезида ўсишдан тўхтаган хомилдорлик ва хомилдор бўлмаганлар. Натижа. Эркакларни спермасида ва аёлларнинг цервик-вагинал шиллигида ҳам ялликланишига хос интерлейкинлар (ФНО- α , ИЛ-1 бета) ялликланишига қарши интерлейкинлардан (ИЛ-10) кўрсаткичлари анча паст эди. Хулоса. Жуфтликларда эркакларни спермасидаги ва аёлларнинг цервик-вагинал шиллигидаги ялликланишига қарши интерлейкин кўрсаткичлари юқори мусбат корреляцияга эга эканлиги аниқланди. Аёлларнинг цервик-вагинал шиллигидаги иммунитетни эркакларни спермасидаги иммунитетига боғлиқлиги аниқланди.

Калим сўзлар: сперма иммунитет хусусиятлари, кин-цервикал шиллигининг иммунитет хусусиятлари, фертиллигибузилганлиги, интерлейкинҳолати.

Abstract. Data on the regulatory role of seminal plasma are obtained mainly in animal experiments. An immunomodulating effect of seminal fluid on the number and composition of immunocompetent cells in the endometrium was established, which also contributes to the successful implantation of the embryo and the development of pregnancy. Objective: to identify a possible relationship between the characteristics of factors of local immunity of pro- and anti-inflammatory interleukins in the husband's sperm and wife's cervico-vaginal mucus in married couples with impaired fertility. Material and methods. The study examined 65 married couples with impaired fertility, in which 65 ejaculates obtained from men and 65 samples of cervico-vaginal mucus were examined. All couples were divided into three groups: healthy, with miscarriage and those who did not have pregnancies. Results. Indicators of pro-inflammatory interleukins (TNF- α , IL-1 beta) in all groups, both in men in sperm and in women in cervico-vaginal mucus, were significantly lower than indicators of anti-inflammatory (IL-10) interleukin. Conclusion. It was found that in couples, interleukin indices in the sperm of men and the cervico-vaginal mucus of women have a strong positive correlation. The state of the immune characteristics of cervico-vaginal mucus in women depends on the immune characteristics of the sperm of men.

Key words: immune properties of sperm, immune properties of cervico-vaginal mucus, impaired fertility, interleukin status.

Актуальность. Известно, что нормальная имплантация и последующее развитие эмбриона и плода обеспечиваются уникальными иммунологическими механизмами, в частности включающими влияние компонентов семенной плазмы (СП) на репродуктивную функцию женщины. Долгое время СП рассматривалась, прежде всего, как транспортная среда, обеспечивающая возможность прохождения сперматозоидов через слизистый барьер цервикального канала, направленный трафик сперматозоидов и выживаемость их во «враждебной» среде женского репродуктивного тракта. Тем не менее, накопленные за последние годы факты значительно расширили существовавшие ранее представления [1].

Данные о регулирующей роли СП получены в основном в экспериментах на животных. Показано, что введение спермы в репродуктивный тракт самок вызывает сложные молекулярные и клеточные изменения в эпителии шейки матки [8] и эндометрия [3,5], а также влияет на овариальную функцию [5]. Установлено иммуномодулирующее влияние семенной жидкости на количество и состав иммунокомпетентных клеток в эндометрии, что также способствует успешной имплантации эмбриона и развитию беременности.

Семенная плазма содержит активные иммунорегуляторные факторы, придающие ей уникальные свойства и позволяющие проявлять иммуносупрессорные и противовоспалительные свойства – простагландины, цитокины – трансформирующий фактор роста, интерлейкины (ИЛ) и их растворимые рецепторы. Плазменная фракция спермы является богатым источником, концентрация отдельных цитокинов в семенной жидкости значительно превышает аналогичные сывороточные концентрации, что указывает на потенциальную роль цитокинов в репродуктивной физиологии человека [7].

При попадании спермы в женский репродуктивный тракт наблюдается массивный приток в цервикальную слизь лейкоцитов, в частности нейтрофилов [6, 9], а также многочисленные изменения, свидетельствующие о развитии классической воспалительной реакции.

При введении СП мышам было отмечено резкое увеличение как содержания иммунокомпетентных клеток в парааортальных лимфатических узлах, так и степени активации кластера Т-лимфоцитов (CD3) и NK-клеток [4]. В этой же работе установлено увеличение синтеза цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4 и g-интерферона субпопуляцией CD3-лимфоцитов.

В связи с вышесказанным для нас представляло интерес изучить особенности и возможную взаимосвязь местного иммунитета спермы мужа и цервикально-вагинальной слизи жены у супружеских пар с нарушением фертильности.

Цель исследования. выявление возможной взаимосвязи особенностей факторов местного иммунитета про- и противоспалительных интерлейкинов в составе спермы мужа и цервикально-вагинальной слизи жены в супружеских парах с нарушениями фертильности.

Материал и методы. В работе были обследованы 65 супружеских пар, у которых были исследованы 65 эякулятов, полученных у мужчин и 65 образцов цервикально-вагинальной слизи. Все обследованные супружеские пары были разделены на 3 группы. В 1 группу вошли 25 супружеских пар с подтвержденной фертильностью, мужчины имели нормальные показатели спермограммы и нормальное содержание лейкоцитов. Во 2 группу вошли 22 супружеские пары, в которых у женщин в анамнезе было 2 и более выкидышей и отсутствовали инфекционно-воспалительные признаки репродуктивных органов, у мужчин имелись нормальные показатели спермограммы и нормальное содержание лейкоцитов. 3 группу составили 18 супружеских пар, в которых отсутствовала беременность и у мужчин диагностирована субфертильность, сперма имела повышенную вязкость и повышенное содержание лейкоцитов.

В составе спермы мужчин и цервикально-вагинальной слизи женщин определяли показатели интерлейкинов: провоспалительных – интерлейкин-1бета (ИЛ-1бета), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), и противовоспалительных – интерлейкин-10 (ИЛ-10) методом ИФА с применением тест-систем ЭАО “Вектор-Бест”.

Исследование цервикально-вагинальной слизи производили методом, разработанным Боровиковым И.О. и Соченской О.В. [2].

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием стандартных программ Microsoft Excel 2007 с вычислением средних величин (M), их средних ошибок (m), а также коэффициента достоверности разности средних величин Стьюдента-Фишера (t).

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показали, что показатель провоспалительного интерлейкина ФНО- α в составе спермы мужчин первой группы (рис. 1) составлял $12,5 \pm 1,1$ пг/мл. У мужчин второй группы отмечался достоверно более высокий показатель, по сравнению с первой группой мужчин, и составлял $18,6 \pm 1,6$ пг/мл ($P < 0,001$). У мужчин третьей группы наблюдался значительно больший показатель ФНО- α , по сравнению с первой и второй группами мужчин, и составлял $28,4 \pm 3,5$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,05$).

В составе спермы мужчин первой группы средний показатель ИЛ-1бета составлял $30,2 \pm 2,8$ пг/мл (рис. 1), у мужчин второй группы этот показатель, по сравнению с первой группой, был достоверно выше и составлял $43,1 \pm 3,8$ пг/мл

($P < 0,05$), у мужчин третьей группы, наблюдался еще более высокий показатель ИЛ-1 бета по сравнению с первой и второй группами и составлял $52,6 \pm 6,7$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 > 0,05$).

Результат средних значений ИЛ-10 в сперме мужчин первой группы (рис. 1) составлял $42,5 \pm 3,7$ пг/мл, у мужчин второй группы отмечался достоверно низкий показатель, по сравнению с первой группой, и составлял $29,4 \pm 3,2$ пг/мл ($P < 0,05$), однако у мужчин третьей группы, наблюдался статистически достоверно более высокий показатель ИЛ-10 по сравнению с первой группой и статистически достоверно более вы-

сокий в сравнении со второй группой, и составляли $58,7 \pm 6,1$ пг/мл ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,001$).

При исследовании цервику-вагинальной слизи женщин первой группы средний показатель провоспалительного интерлейкина ФНО- α составил $26,7 \pm 3,2$ пг/мл (рис. 2), у женщин второй группы этот показатель был достоверно выше по сравнению с первой группой и составлял $42,7 \pm 3,8$ пг/мл ($P < 0,01$), у женщин третьей группы, наблюдался более высокий показатель ФНО- α по сравнению с первой и второй группами и составлял $56,8 \pm 4,9$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$).

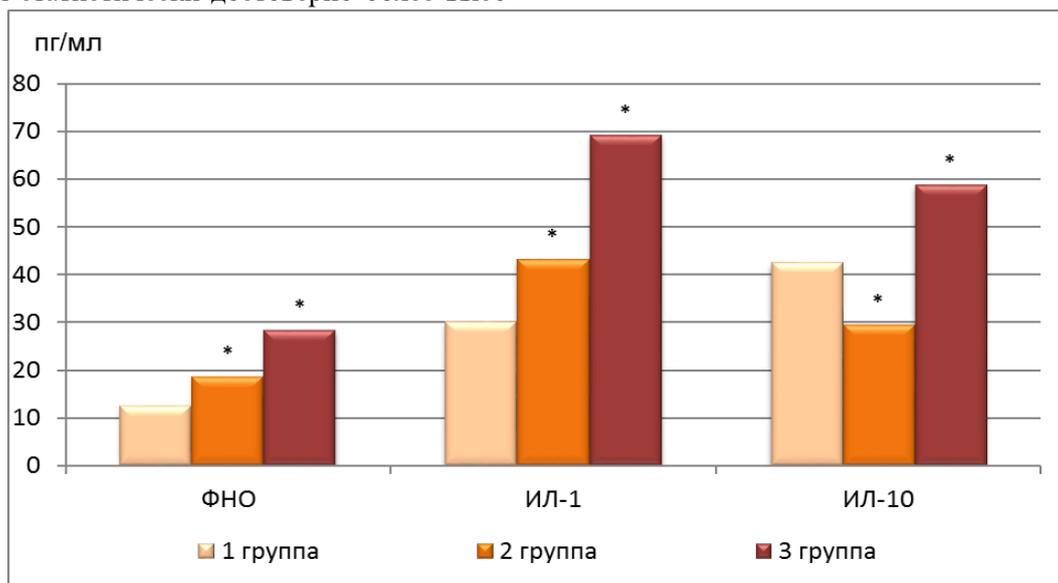


Рис. 1. Показатели провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 бета) и противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов в сперме мужчин обследованных групп.

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей 1 группы.

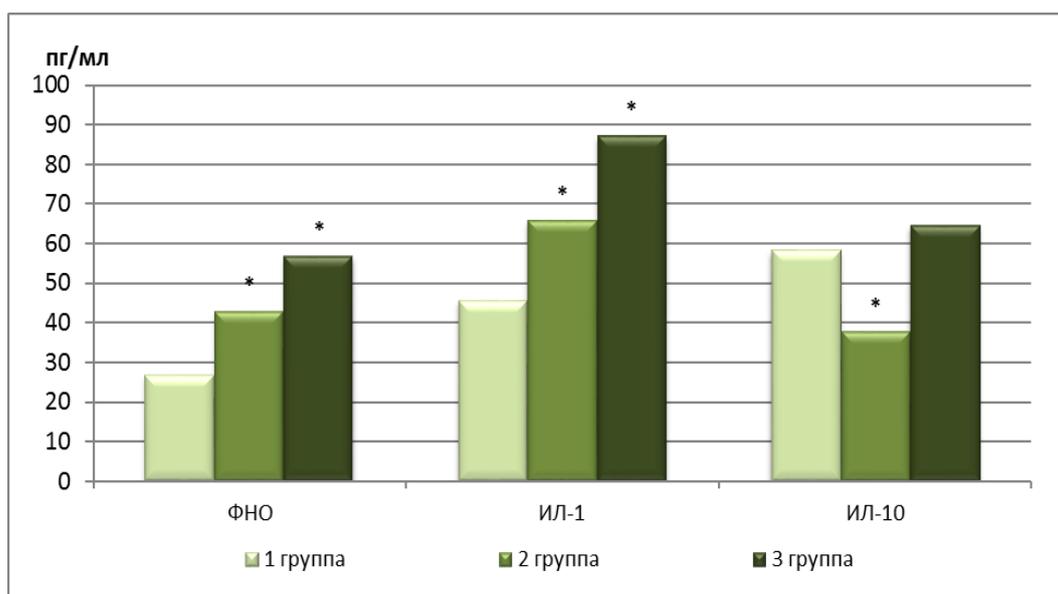


Рис. 2. Показатели провоспалительных (ФНО, ИЛ-1) и противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов в составе цервику-вагинальной слизи женщин обследованных групп.

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей 1 группы.

У женщин первой группы средний показатель ИЛ-1 бета в составе цервику-вагинальной

слизи составлял $45,3 \pm 5,1$ пг/мл (рис. 2). У женщин второй группы этот показатель по сравнению с

первой группой был достоверно выше и составлял $65,8 \pm 6,2$ пг/мл ($P < 0,05$). У женщин третьей группы наблюдался достоверно больший показатель ИЛ-1 бета по сравнению с первой и второй группами и составлял $87,1 \pm 7,6$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$).

Результат средних значений ИЛ-10 в составе цервика-вагинальной слизи женщин первой группы (рис. 2) составлял $58,2 \pm 4,9$ пг/мл. У женщин второй группы этот показатель был достоверно ниже по сравнению с первой группой и составлял $37,6 \pm 4,5$ пг/мл ($P_1 < 0,001$). У женщин третьей группы наблюдался несущественно больший показатель ИЛ-10 по сравнению с первой группой, при этом он был значительно выше относительно показателя второй группы и составляли $64,4 \pm 5,7$ пг/мл ($P_1 > 0,05$, $P_2 < 0,001$).

Результаты исследования показали, что показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в составе спермы мужчин и цервика-вагинальной слизи женщин имеют прямую зависимость. Так данные ФНО в сперме мужчин и в цервика-вагинальной слизи женщин 1 группы имели прямую средней силы корреляционную связь ($r = +0,68$). Коэффициенты корреляции показателей ФНО- α во 2 и 3 группах также указывали на прямую, но сильную связь - $r = +0,72$ и $r = +0,75$ соответственно.

Корреляционная зависимость показателей ИЛ-1 бета в составе спермы мужчин и цервика-вагинальной слизи женщин в изученных группах имела аналогичную картину. Так в 1 группе коэффициент корреляции был равен $+0,62$, во 2-й группе - $+0,71$, в 3-й группе - $+0,75$, что указывало на прямую средней силы (1 группа) и сильную (2 и 3 группы) связь показателей ИЛ-1 бета в семейных парах.

Анализ взаимосвязи противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 в сперме мужчин и цервика-вагинальной слизи женщин показал, что во всех группах имела место прямая сильная корреляционная зависимость: $r = +0,72$, $r = +0,79$, $r = +0,82$, соответственно.

Таким образом, полученные нами результаты исследования согласуются с известными данными показывающими, что помимо собственных иммуносупрессорных и противовоспалительных факторов СП регулирует продукцию цитокинов эпителиальными, стромальными и лимфоидными клетками женского репродуктивного тракта. Множество сигнальных молекул СП взаимодействует с эпителиальными клетками, выстилающими женский репродуктивный тракт, и вызывает местные клеточные и молекулярные изменения, подобные воспалительному ответу [7]. Сигнальные молекулы плазменной фракции спермы взаимодействуют с рецепторами эпителиальных клеток и вызывают изменения в экспрессии генов

разных цитокинов и хемокинов, что ведет к изменениям в клеточном составе, структуре и функциях тканей репродуктивного тракта [8].

Так же наши данные демонстрируют, что в супружеских парах состояние местного иммунитета цервика-вагинальной слизи женщин зависит от местного иммунитета спермы мужчин. Поэтому при лечении нарушения репродуктивной функции у женщин, особенно невынашивания беременности необходимо, помимо общепринятых методов исследования и лечения женщин, так же учитывать состояние местного иммунитета в составе спермы мужчин и осуществлять его коррекцию.

Вывод. У супружеских пар показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов спермы мужчин и цервика-вагинальной слизи женщин имеют сильную положительную корреляционную связь. Состояние иммунных характеристик цервика-вагинальной слизи женщин зависит от иммунных характеристик спермы мужчин. При лечении нарушения репродуктивной функции у женщин, необходимо учитывать состояние иммунных характеристик спермы мужчин и осуществлять их коррекцию.

Литература:

1. Бабаян А.А., Смольникова В.Ю. и др. Влияние иммунорегуляторных свойств семенной плазмы на репродуктивную функцию женщин // Гинекология, 2012, №4, С. 80-84.
2. Боровиков И.О., Сочинская О.В. Особенности местного иммунитета цервика-вагинальной зоны у женщин с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Современные проблемы науки и образования, 2009, №6, С. 27.
3. Спивак Е. М., Комракова С. А. Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15. – №. 1. – С. 23-29.
4. Gutsche S, von Wolff M, Strowitzki T, Thaler CJ. Seminal plasma induces mRNA expression of IL-1beta, IL-6 and LIF in endometrial epithelial cells in vitro // Mol Hum Reprod, 2003; 9: 12: 785–91.
5. Johansson M, Bromfield JJ, Jasper MJ, Robertson SA. Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice // Immunology, 2004; 112: 290–300.
6. O'Leary S, Jasper MJ, Warnes GM et al. Seminal plasma regulates endometrial cytokine expression, leukocyte recruitment and embryo development in the pig // Reproduction, 2004; 128 (2): 237–47.
7. Pandya IJ, Cohen J. The leukocytic reaction of the human uterine cervix to spermatozoa // FertilSteril, 1985; 43 (3): 417–21.

8. Robertson SA. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract// Cell Tissue Res 2005; 322: 43–52.
9. Sharkey DJ, Macpherson A, Tremellen KP, Robertson SA. Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells//Mol Hum Reprod 2007; 13 (7): 491–501.
10. Thompson LA et al. The leukocytic reaction of the human uterine cervix// Am J Reprod Immunol 1992; 28 (2): 85–9.
11. Tremellen KP, Seaman RF, Robertson SA. Seminal transforming growth factor β 1 stimulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and inflammatory cell recruitment in the murine uterus//BiolReprod 1998; 58: 1217–25.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ СВОЙСТВ СПЕРМЫ И ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ С НАРУШЕНИЯМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Бабич С.М., Алейник В.А., Ходжиматов Г.М.,
Негматшаева Х.Н., Ибрагимова С.Р.,
Шокирова С.М.

Аннотация. Актуальность. Данные о регулирующей роли семенной плазмы получены в основном в экспериментах на животных. Установлено иммуномодулирующее влияние семенной жидкости на количество и состав иммунокомпетентных клеток в эндометрии, что также способ-

ствует успешной имплантации эмбриона и развитию беременности. Цель исследования. выявление возможной взаимосвязи особенностей факторов местного иммунитета про- и противовоспалительных интерлейкинов в составе спермы мужа и цервико-вагинальной слизи жены в супружеских парах с нарушениями фертильности. Материал и методы. В работе были обследованы 65 супружеских пар, имеющих нарушение фертильности, у которых были исследованы 65 эякулятов, полученных у мужчин и 65 образцов цервико-вагинальной слизи. Все пары были разделены на три группы: здоровые, с невынашиванием беременности и не имевших беременностей. Результаты. Показатели провоспалительных интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1 бета) во всех группах, как у мужчин в сперме, так и у женщин в цервико-вагинальной слизи были достоверно ниже показателей противовоспалительного (ИЛ-10) интерлейкина. Вывод. Установлено, что у супружеских пар показатели интерлейкинов в составе спермы мужчин и цервико-вагинальной слизи женщин имеют сильную положительную корреляционную связь. Состояние иммунных характеристик цервико-вагинальной слизи женщин зависит от иммунных характеристик спермы мужчин.

Ключевые слова: иммунные свойства спермы, иммунные свойства цервико-вагинальной слизи, нарушение фертильности, интерлейкиновый статус.