

## Особливості стану цитокінового статусу в інфертильних чоловіків на тлі токсокарозної інвазії

Л. Л. Воронцова, М. І. Дуб, В. А. Коваленко, М. Є Журавльова

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

### Ключові слова:

цитокіни,  
токсокарозна  
інвазія,  
фрагментація ДНК  
сперматозоїдів,  
чоловіче безпліддя.

Патологія. – 2017. –  
Т. 14, № 2(40). –  
С. 224–229

### DOI:

10.14739/2310-1237.  
2017.2.109672

### E-mail:

zmapo32@gmail.com

**Мета роботи** – враховуючи, що механізми взаємодії між організмом господаря та паразитом до кінця остаточно не з'ясовані, тим більше поглиблені механізми впливу на репродуктивну систему чоловіка, метою дослідження стало вивчення стану цитокінового статусу в чоловіків із порушенням репродуктивної функції на тлі токсокарозної інвазії.

**Матеріали та методи.** Обстежили 77 чоловіків у віці від 20 до 45 років, котрих поділили на 5 груп. Контрольну групу становили 12 фертильних чоловіків. До групи порівняння увійшли 27 інфертильних пацієнтів із нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і з відсутністю антитіл до токсокар; до третьої групи – 12 інфертильних чоловіків із високим рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявністю антитіл до токсокар; до четвертої – 14 інфертильних пацієнтів із високим рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і відсутністю антитіл до токсокар; до п'ятої – 12 інфертильних чоловіків із нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявністю антитіл до токсокар. Усім чоловікам здійснили комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ, визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозної інвазії та оцінювання цитокінового статусу.

**Результати.** Дані дослідження свідчать про певний взаємозв'язок між основними параметрами сперматозоїдів (їхньою концентрацією, рухомістю та морфологією) та частотою фрагментації їхньої ядерної ДНК. Чим важче патозооспермія, тим більша ймовірність того, що частота фрагментації ДНК у сперматозоїдах буде вищою від норми. Результати дослідження цитокінового статусу свідчать: вплив тільки антитіл без підключення Т-клітинної відповіді явно є недостатнім для повного подолання паразитарної інвазії.

**Висновки.** В інфертильних чоловіків на тлі токсокарозної інвазії пусковим механізмом стимуляції імунної відповіді Th2 типу, вочевидь, є компоненти оболонки інвазованих личинок паразита, а приєднання імунної відповіді Th1 типу призводить до формування хронічного процесу (хронічного протікання інвазії), що негативно впливає на розвиток адекватної імунної відповіді.

### Ключевые слова:

цитокіни,  
токсокарозна  
інвазія,  
фрагментація ДНК  
сперматозоїдів,  
мужское  
бесплодие.

Патологія. – 2017. –  
Т. 14, № 2(40). –  
С. 224–229

## Особенности состояния цитокінового статуса у інфертильных мужчин на фоне токсокарозної інвазії

Л. Л. Воронцова, М. І. Дуб, В. А. Коваленко, М. Є Журавльова

**Цель работы** – учитывая, что механизмы взаимодействия между организмом хозяина и паразитом до конца окончательно не выяснены, тем более углубленные механизмы влияния на репродуктивную систему мужчины, целью исследования стало изучение состояния цитокінового статуса у мужчин с нарушением репродуктивной функции на фоне токсокарозной инвазии.

**Материалы и методы.** Обследовано 77 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет, которые были разделены на 5 групп. Контрольную группу составили 12 фертильных мужчин. В группу сравнения вошли 27 инфертильных пациентов с нормальным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и с отсутствием антител к токсокарам; в третью группу – 12 инфертильных мужчин с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и наличием антител к токсокарам; в четвертую – 14 инфертильных пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и отсутствием антител к токсокарам; в пятую – 12 инфертильных мужчин с нормальным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и наличием антител к токсокарам. Всем мужчинам было проведено комплексное исследование, включавшее анализ спермограммы по рекомендациям ВОЗ, определение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, наличия токсокарозной инвазии и оценка цитокінового статуса.

**Результаты.** Данные исследования свидетельствуют об определенной взаимосвязи между основными параметрами сперматозоидов (их концентрацией, подвижностью и морфологией) и частотой фрагментации их ядерной ДНК. Чем тяжелее патозооспермия, тем больше вероятность того, что частота фрагментации ДНК в сперматозоидах будет выше нормы. Результаты исследования цитокінового статуса свидетельствуют, что влияние только антител без подключения Т-клеточного ответа, очевидно, является недостаточным для полного преодоления паразитарной инвазии.

**Выводы.** У инфертильных мужчин на фоне токсокарозной инвазии пусковым механизмом стимуляции иммунного ответа Th2 типа, очевидно, являются компоненты оболочки инвазированных личинок паразита, а присоединение иммунного ответа Th1 типа ведёт к формированию хронического процесса (хронического протекания инвазии), что негативно влияет на развитие адекватного иммунного ответа.

### Key words:

cytokines,  
toxocarasis,  
fragmentation DNA,  
male infertility,  
spermatozoa.

## Features of the state of cytokine status in infertile men against the background of toxocarasis

L. L. Vorontsova, M. I. Dub, V. A. Kovalenko, M. Ye. Zhuravlova

**Aim.** Given that the mechanisms of interaction between the host organism and the parasite have not been completely clarified, especially profound mechanisms of influence on the reproductive system of men, the aim of the research was to study the state of cytokine status in men with reproductive disorders against the background of toxocarasis.

**Materials and methods.** For this purpose, 77 men aged 20 to 45 years, who were divided into 5 groups, were examined. The first (control) group consisted of 12 fertile men; the second group (comparison group) – 27 infertile patients with the normal level of fragmentation of sperm DNA and the lack of antibodies to toxocarae; the third group includes 12 infertile men with a high level of fragmentation of sperm DNA and the presence of antibodies to toxocarae; the fourth group included 14 infertile patients with a high level of fragmentation of sperm DNA and the lack of antibodies to toxocarae, and the fifth group included 12 infertile men with a normal level of fragmentation of sperm DNA and the presence of antibodies to toxocarae. All the men underwent a comprehensive study that included analysis of the spermogram according to WHO recommendations, determination of the level of fragmentation of sperm DNA, the presence of toxocarasis and evaluation of the cytokine status.

**Results.** The data obtained from the study indicate a definite relationship between the main parameters of spermatozoa (their concentration, mobility and morphology) and the frequency of fragmentation of their nuclear DNA. The heavier the pathozoospermia, the more likely that the frequency of DNA fragmentation in spermatozoa will be higher than normal. The results of the study of the cytokine status indicate that the effect of only the antibodies without the connection of the T-cell response is obviously insufficient to completely overcome parasitic infestation.

**Conclusions.** Thus, in infertile men against the background of toxocarasis, the triggering mechanism of stimulation of the Th2 type immune response are obviously the components of the shell of the parasite larvae which were invaded in host organism, and the attachment of the Th1 type immune response leads to the formation of the chronic process (chronic invasion), which adversely affects the development of an adequate immune response.

В останні роки відзначається зниження активності сперматогенезу в чоловіків у різних країнах [1]. Приблизно у 25 % із них причину інфертильності не виявляють [2]. Під час спроби пояснити можливі причини таких стрімких темпів порушення чоловічого репродуктивного потенціалу більшість авторів звертають увагу на факти змін у способі життя людини, особливо місця його існування, а також на ендокринні, імунні, генетичні порушення [3–5]. На жаль, проблема паразитарної інвазії перебуває поза увагою багатьох практичних лікарів, науковців, фахівців ветеринарної медицини. Серо-епідеміологічні та клініко-морфологічні обстеження населення України саме на токсокароз виконуються поки недостатньо [6,7].

Сьогодні паразитози розглядають як захворювання, в основі патогенезу яких – складний комплекс взаємозв'язку й взаємозалежності патологічних процесів, що є наслідком не тільки шкідливої дії самих гельмінтів на організм господаря, але і його відповідної реакції, котра має пристосувальний і пошкоджувальний фактор [8].

Гельмінтози можуть викликати різні порушення імунного статусу господаря. Провідним типом регуляції в імунній відповіді є цитокиновий, який впливає на всі види імунокомпетентних клітин, у тому числі на Т- і В-лімфоцити (ключові в набутій імунній відповіді). Механізми взаємодії між організмом господаря та паразитом до кінця остаточно не з'ясовані, тим більше поглиблені механізми впливу на репродуктивну систему чоловіка [9].

Отже, для розроблення нових підходів до діагностики порушень репродуктивного здоров'я чоловіків, що протікають на тлі токсокарозої інвазії, необхідно враховувати стан цитокинового статусу з урахуванням регуляторного впливу Т-хелперів (Th) 1 та 2 типів, котрі відіграють важливу роль у розвитку імунних реакцій, та особливостях імунної відповіді таким чином.

## Meta роботи

Вивчення стану цитокинового статусу в чоловіків із порушенням репродуктивної функції на тлі токсокарозої інвазії.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 77 чоловіків у віці 20–45 років, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні, що схвалене комітетом із біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», та відповідно до етичних і морально-правових вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р. Пацієнтів поділили на 5 груп. Першу (контрольну) групу становили 12 фертильних практично здорових чоловіків, яких обстежували як донорів банку сперми (згідно з наказом № 787 від 09.09.2013 р.). До другої групи (порівняння) увійшли 27 інфертильних пацієнтів із нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і з відсутністю антитіл до токсокар. Третю групу становили 12 інфертильних чоловіків із високим рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявністю антитіл до токсокар. До четвертої групи увійшли 14 інфертильних пацієнтів із високим рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і відсутністю антитіл до токсокар. П'яту групу становили 12 інфертильних чоловіків із нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявністю антитіл до токсокар. У всіх чоловіків третьої, четвертої та п'ятої груп під час бактеріологічного дослідження еякуляту виявлено бактеріоспермію, що зумовлена грамположитивною та грамнегативною флорою.

Усім чоловікам здійснили комплексне дослідження, котре включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ [10], визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозої інвазії, а також виконане оцінювання цитокинового статусу шляхом визначення в сироватці крові вмісту ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІФ-γ та ФНП-α.

Визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів здійснили за допомогою методу Sperm Chromatin Dispersion test (патент РФ № 2373288). За нормальні значення вважали рівень фрагментації ДНК сперматозоїдів до 30 %, високі – понад 30 % із підрахованих 500 сперматозоїдів.

Наявність токсокарозої інвазії визначали за допомогою виявлення в сироватці крові кількості антитіл ІgG до антигенів токсокар імуноферментним методом (з використанням набору реактивів «Вітротест», Укра-

іна), результат вважали позитивним при значеннях >1,1 МОд/мл.

Вміст цитокінів визначали імуноферментним методом із використанням відповідних моноклональних антитіл, іммобілізованих на поверхні лунок полістеролового планшета з наборів тест-систем «ВЕКТОР-БЕСТ» (Російська Федерація). Концентрацію (в пг/мл) рецепторних антагоністів досліджуваних цитокінів визначали за калібрувальним графіком, що укладений згідно з інструкцією до наборів.

Статистичне опрацювання цифрових результатів виконали за допомогою програми Statistica (StatSoft Statistica v.6.0.; номер ліцензії програми STA 862D175437Q) з використанням тесту Вальда–Вольфовиця (Wald–Wolfowitz runs test) під час порівняння двох незалежних груп. Різниця вважалася вірогідною при досягнутому рівні значущості  $p < 0,05$ . Дані, що аналізувалися, представлені як медіана (Me) та міжквартильний розмах (RQ), який являє собою різницю між значеннями 75 і 25 процентилів ( $RQ = 75\% UQ - 25\% LQ$ ), де UQ – верхній квартиль; LQ – нижній квартиль.

## Результати та їх обговорення

Під час аналізу спермограм чоловіків контрольної групи встановили: відхилень від показників норм, що рекомендовані ВООЗ, не виявили (табл. 1).

Досліджуючи основні показники спермограм у чоловіків 2 групи, відзначали зниження кількості активно рухомих форм на 37 % і збільшення на 110 % нерухомих сперматозоїдів щодо аналогічних показників контрольної групи. Також відзначалось незначне зниження концентрації сперматозоїдів в 1 мл на 14 %, загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті практично відповідала значенням контрольної групи, водночас виявлено зростання кількості патологічних форм сперматозоїдів на 96 % на тлі зниження нормальних форм на 30 % і появи сперматозоїдів зі змішаною патологією та зростання кількості незрілих сперматозоїдів відпо-

відно до аналогічних значень контрольної групи. Але зауважимо, що в чоловіків 2 групи хоч і були виявлені зміни показників щодо контролю, однак майже всі вони відповідали нормам, що рекомендовані ВООЗ. Водночас не можна залишати поза увагою, що чоловіки цієї групи, незважаючи на відносну нормоспермію, не мають дітей. Усе це зумовлює необхідність пошуку інших факторів, що спричиняють порушення репродуктивного потенціалу на тлі нібито нормальних показників спермограми.

У чоловіків 3 та 4 груп відзначались односпрямовані зміни показників спермограми: зниження кількості активно рухомих сперматозоїдів на 42 та 9 % і на 68 і 50 % на тлі збільшення нерухомих форм сперматозоїдів на 160 і 24 % і на 215 і 50 % щодо контролю та 2 групи відповідно. В обох групах з'явилися дискінетичні форми сперматозоїдів.

У чоловіків 3 та 4 груп концентрація сперматозоїдів в 1 мл знижувалась на 55 і 47 % і на 45 і 35 %, а загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті – на 57 і 40 % і на 52 та 49 % щодо значень контрольної та 2 групи відповідно. При мікроскопічному дослідженні пофарбованих препаратів у чоловіків 3 та 4 груп виявлено зниження кількості нормальних форм сперматозоїдів на 38 та 11 % і на 53 та 32 % на тлі збільшення патологічних форм на 121 і 13 % і на 166 і 36 % щодо показників контрольної та 2 групи відповідно. В обох групах зросла кількість як сперматозоїдів зі змішаною патологією, так і незрілих сперматозоїдів щодо значень контрольної та 2 групи.

Отже, аналізуючи показники спермограми чоловіків 3 та 4 груп, відзначили астено- та олігозооспермію, незначний дискінезис, виражену тератозооспермію, що сприяє чималому зниженню фертильності еякуляту чоловіків цих груп.

У чоловіків 5 групи фіксували зниження кількості активно рухомих сперматозоїдів на 38 % і збільшення нерухомих форм на 90 % щодо контролю; стосовно 2 групи відзначені показники залишалися практично без

**Таблиця 1.** Основні показники спермограми в чоловіків залежно від рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозоїної інвазії, Me (75 % Q – 25 % Q = RQ)

Показник, одиниця вимірювання	1 група (n = 12)	2 група (n = 27)	3 група (n = 12)	4 група (n = 14)	5 група (n = 12)
Активно рухомі сперматозоїди, %	38,0 (48,0 – 32,0 = 16,0)	24,0* (27,0 – 21,0 = 6,0)	22,0* (25,0 – 17,0 = 8,0)	12,0** (19,0 – 9,0 = 10,0)	23,5** (36,0 – 10,5 = 25,5)
Малорухомі сперматозоїди, %	52,0 (55,0 – 50,0 = 5,0)	52,5 (56,0 – 47,5 = 8,5)	54,0 (56,0 – 47,0 = 9,0)	51,5 (54,5 – 48,0 = 6,5)	48,0** (56,0 – 21,5 = 34,5)
Дискінетичні форми, %	0,0 (0,0 – 0,0 = 0,0)	0,0 (2,0 – 0,0 = 2,0)	2,0* (6,0 – 1,0 = 5,0)	3,0* (7,5 – 1,0 = 6,5)	0,0 (1,5 – 0,0 = 1,5)
Нерухомі сперматозоїди, %	10,0 (12,0 – 9,0 = 3,0)	21,0* (26,0 – 16,0 = 10,0)	26,0 (30,0 – 15,0 = 15,0)	31,5* (34,5 – 25,5 = 9,0)	19,0** (60,0 – 14,5 = 45,5)
Кількість сперматозоїдів в 1 мл, ( $\times 10^6$ /мл)	92,0 (106,0 – 78,0 = 28,0)	78,7 (127,5 – 53,7 = 73,7)	41,5* (56,0 – 32,0 = 24,0)	50,8 (78,5 – 28,8 = 49,7)	74,7** (121,2 – 24,2 = 97,0)
Загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті, ( $\times 10^6$ )	285,0 (390,0 – 240,0 = 150,0)	271,3 (380,0 – 131,4 = 248,6)	161,8 (306,0 – 125,5 = 180,5)	137,5* (187,2 – 41,7 = 145,4)	330,3** (549,4 – 111,5 = 437,9)
Нормальні форми сперматозоїдів, %	76,0 (78,0 – 72,0 = 6,0)	53,0* (62,0 – 49,0 = 13,0)	47,0* (58,0 – 41,0 = 17,0)	36,0* (54,0 – 24,5 = 29,5)	54,5** (62,0 – 26,0 = 36,0)
Патологічні форми сперматозоїдів, %	24,0 (26,0 – 20,0 = 6,0)	47,0* (51,0 – 38,0 = 13,0)	53,0* (59,0 – 42,0 = 17,0)	64,0* (75,5 – 46,0 = 29,5)	45,5** (74,0 – 38,0 = 36,0)
Змішана патологія, %	0,0 (0,0 – 0,0 = 0,0)	7,0* (11,5 – 5,5 = 6,0)	9,0* (18,0 – 6,0 = 12,0)	11,5* (30,5 – 7,5 = 23)	14,5** (58,5 – 7,5 = 51,0)
Юні клітини, %	2,0 (3,0 – 2,0 = 1,0)	3,0 (5,0 – 2,0 = 3,0)	3,0 (4,0 – 2,0 = 2,0)	4,5 (7,0 – 2,5 = 4,5)	5,0* (6,5 – 3,5 = 3,0)

\*: статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) щодо контрольної групи; \*\*: статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) щодо 2 групи.

змін. Концентрації сперматозоїдів в 1 мл знижувалась на 19 і 5 %, у той час як загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті збільшувалась на 16 і 22 % щодо значень контрольної та 2 групи відповідно. Виявлені зниження кількості нормальних форм сперматозоїдів на 38 % і збільшення патологічних форм на 90 % щодо показників контрольної групи. У чоловіків цієї групи була найбільша кількість сперматозоїдів зі змішаною патологією та незрілих сперматозоїдів відносно як контрольної, так і всіх дослідних груп.

Виявлені зміни показників спермограм у чоловіків 5 групи свідчать про наявність астені- та тератозооспермії на тлі відносної полізооспермії, що вказує на зниження фертильності еякуляту.

Враховуючи дані про те, що пошкодження хроматину у сперматозоїдах часто асоційовані зі зниженими показниками спермограми, а сперматозоїд, оцінений як «морфологічно нормальний» (при світловій мікроскопії), може мати пошкоджену ДНК і навпаки [11], представляло інтерес вивчення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів, які асоційовані з токсокарозою інвазією та без її наявності в дослідних групах чоловіків.

У результаті дослідження рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів встановили, що в чоловіків 2 групи хоч і відзначались зміни показників спермограми, але кількість фрагментованих сперматозоїдів становила в середньому 15 %. У чоловіків 3 групи рівень фрагментації ДНК перевищував норму (в середньому становив 40 %), на тлі збільшення антитіл IgG до антигенів токсокар (в середньому 2,5 МОД/мл), що свідчить про наявність токсокарозої інвазії. Дослідження рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів у чоловіків 4 групи виявило незначне зростання цього показника, який в середньому становив 33 %. У чоловіків 5 групи кількість фрагментованих сперматозоїдів не перевищувала нормальні значення та становила в середньому 16 %, у той час як рівень антитіл IgG до антигенів токсокар в середньому становив 1,8 МОД/мл, що свідчило про наявність токсокарозої інвазії.

Отже, дані, що отримали, підтверджують припущення про певний взаємозв'язок між основними параметрами сперматозоїдів (їхньою концентрацією, рухомістю та морфологією) та частотою фрагментації їхньої ядерної ДНК. Встановлено, що ступінь порушення сперматогенезу прямо корелює з частотою фрагментації ДНК у гаметах чоловіків. Чим важче

патозооспермія, тим більша ймовірність того, що частота фрагментації ДНК у сперматозоїдах буде вищою за норму.

Водночас не можна залишати поза увагою дані про те, що серед чоловіків із порушенням репродуктивної функції, у яких були виявлені зміни у провідних показниках спермограми (2 група), є такі, що не мають підвищеного рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах і без наявності антитіл до токсокар, що, своєю чергою, свідчить про наявність впливу інших факторів, котрі викликають зниження репродуктивного потенціалу чоловіків.

Досліджуючи цитокіновий статус у 2 групі (порівняння), виявили зниження показників ІЛ-2 та ІФ-γ на 72 та 71 %, збільшення показників ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 на 3, 18, 63 % щодо групи контролю відповідно, тоді як вміст ФНП-α залишався без змін і відповідав значенням контрольної групи (табл. 2).

У чоловіків 2 групи імунна відповідь Th2 типу (гуморального типу) свідчить і підтверджує встановлену нами наявність бактеріальної інфекції.

У 3 групі відзначали зниження вмісту ІЛ-2, ІЛ-10, ІФ-γ на 72, 61, 68 % щодо контрольної групи відповідно. Збільшення вмісту ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП-α на 53, 17, 40 % і 18, 503, 583 % щодо контрольної групи та групи порівняння відповідно. Вміст ІФ-γ та ІЛ-10 були збільшені на 11 і 17 % тільки щодо групи порівняння, тоді як ІЛ-2 залишався без змін.

Отже, у 3 групі спостерігалось порушення цитокінового балансу через одночасну ініціацію різноспрямованих цитокінових комплексів (Th1, Th2 типів).

У 4 групі спостерігалось зниження рівнів ІЛ-2, ІЛ-10, ІФ-γ та ФНП-α на 69, 55, 61 % і 34 % щодо значень контрольної групи, а ІЛ-6 на 9 % щодо групи порівняння. Відзначалось збільшення вмісту ІЛ-4, ІЛ-6 на 28 і 8 % відповідно до значень контрольної групи, тоді як вміст ІЛ-2, ІЛ-10, ІФ-γ та ФНП-α – на 11, 35, 36 % і 35 % щодо групи порівняння відповідно. ІЛ-4 залишався без змін.

У 4 групі спостерігалась імунна відповідь Th1 типу (клітинний), що свідчить про наявність бактеріальної інфекції. З наших попередніх досліджень відомо, що в цій групі спостерігається незавершений фагоцитоз, тому в цьому випадку превалює клітинна імунна реакція, котра регулюється Т-хелперами 1 типу.

У 5 групі спостерігалось збільшення ІЛ-4 на 17 і 46 %, ІЛ-6 – на 18 і 6 %, ІЛ-10 – на 17 і 105 %, ІФ-γ – 11

**Таблиця 2.** Стан цитокінового статусу в інфертильних чоловіків залежно від рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозої інвазії, Ме (75 % Q – 25 % Q = RQ)

Показник, пг/мл	1 група (n = 12)	2 група (n = 27)	3 група (n = 12)	4 група (n = 14)	5 група (n = 12)
ІЛ-2	1,87 (2,28 – 1,5 = 1,13)	0,52* (0,66 – 0,29 = 0,37)	0,52* (0,99 – 0,29 = 0,7)	0,58* (0,76 – 0,29 = 0,47)	0,87*** (1,6 – 0,0 = 1,6)
ІЛ-4	0,53 (1,10 – 0,43 = 0,67)	0,69 (1,04 – 0,56 = 0,48)	0,81* (0,85 – 0,69 = 0,16)	0,68 (0,89 – 0,56 = 0,33)	1,01*** (1,0 – 0,0 = 1,0)
ІЛ-6	1,40 (1,70 – 0,79 = 0,91)	1,66 (2,68 – 1,24 = 1,44)	1,96 (44,06 – 1,09 = 42,97)	1,51 (3,9 – 1,17 = 2,73)	1,77 (1,8 – 1,55 = 0,25)
ІЛ-10	5,88 (8,60 – 4,53 = 4,07)	1,94* (2,87 – 0,64 = 2,23)	2,27 (3,31 – 1,94 = 1,37)	2,68 (2,96 – 1,94 = 1,02)	3,98 (20,1 – 0,09 = 20,01)
ІФ-γ	5,38 (6,17 – 3,20 = 2,97)	1,55* (2,26 – 1,01 = 1,25)	1,72 (2,11 – 1,25 = 0,86)	2,11 (3,12 – 1,01 = 2,11)	1,64 (2,7 – 0,00 = 2,7)
ФНП-α	1,34 (1,46 – 1,17 = 0,29)	1,38 (2,90 – 0,69 = 2,21)	8,08* (32,88 – 0,28 = 32,6)	0,67 (1,71 – 0,67 = 1,04)	0,93** (1,6 – 0,88 = 0,72)

\*: статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) щодо контрольної групи; \*\*: статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) щодо 2 групи.



і 46 % стосовно як до контрольної групи, так і до групи порівняння відповідно. ФНП-а збільшувався на 503 % тільки щодо контрольної групи та був знижений на 31 % щодо групи порівняння. ІЛ-2 щодо контрольної групи знижувався на 54 %, тоді як стосовно групи порівняння відзначалось збільшення на 67 %.

У 5 групі спостерігалось порушення цитокинового балансу Th1 і Th2 типів (гуморального та клітинного).

Результати дослідження свідчать: вплив тільки антитіл без підключення Т-клітинної відповіді явно є недостатнім для повного подолання паразитарної інвазії. Саме активація імунної відповіді Th1 типу сприяє ізоляції паразита, але водночас негативно впливає на розвиток адекватної імунної відповіді. Крім того, виходячи з наукових літературних даних, відомо, що підвищена концентрація цитокинів Th1 типу сприяє зниженню якості сперми [12–14], що спостерігаємо й у наших дослідженнях.

## Висновки

1. Виявлені зміни показників спермограм у чоловіків із порушеннями репродуктивної функції свідчать про наявність астено-, оліго- та тератозооспермії, дискінезису різного ступеня виразності залежно від рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозної інвазії.

2. Ступінь порушення сперматогенезу прямо корелює з рівнем фрагментації ДНК у чоловічих гаметтах. Чим важча патоспермія, тим більша ймовірність того, що частота фрагментації ДНК у сперматозоїдах буде вищою за норму.

3. Дослідження механізмів імунних порушень в інфертильних чоловіків із токсокарозною інвазією свідчить про важливу роль цитокинових медіаторів у підтримці гомеостазу організму.

4. У інфертильних чоловіків на тлі токсокарозної інвазії пусковим механізмом стимуляції імунної відповіді Th2 типу, вочевидь, є компоненти оболонки інвазованих личинок паразита, а приєднання імунної відповіді Th1 типу сприяє ізоляції паразита та призводить до формування хронічного процесу (хронічного протікання інвазії), що негативно впливає на розвиток імунної відповіді.

**Перспективи подальших досліджень.** З огляду на наведені факти, надалі планується комплексне вивчення стану неспецифічної та специфічної ланки імунної системи у фертильних та інфертильних чоловіків з урахуванням рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів і наявності токсокарозної інвазії з метою розроблення нових підходів для діагностики порушень репродуктивної функції чоловіків.

## Список літератури

- 1] Чадаев В. Е. Мужское бесплодие: современные аспекты / В. Е. Чадаев, Н. И. Козуб, М. В. Мироненко // Международный медицинский журнал. – 2007. – №4(13). – С. 80–83.
- 2] Влияние мужского фактора бесплодия на эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий / Э. В. Вартачан, А. В. Маркин, К. А. Цатурова и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – №5. – С. 91–96.
- 3] Булыгин К. В. Характеристика оксидантно-антиоксидантной системы эякулята самцов крыс при действии полихлорированных бифенилов / К. В. Булыгин // Экспериментальная медицина и биология. – 2009. – №6(4). – С. 63–67.

- 4] Поворознюк М. В. Фактори, що впливають на стан фертильності у чоловіків з непліддям у шлюбі / М. В. Поворознюк // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2015. – №2(17). – С. 63–68.
- 5] Farhi J. Distribution of causes of infertility in papatients attending primary fertility clinics in Israel / J. Farhi, A. Ben-Haroush // Isr Med Assoc J. – 2011. – Vol. 13(1). – P. 51–54.
- 6] Захарчук О. І. Сери-епідеміологічна характеристика токсокарозної інвазії у дітей на Буковині / О. І. Захарчук // Інфекційні хвороби. – 2013. – №4(74). – С. 60–63.
- 7] Гасанова Т. А. Токсокароз: распространение и влияние на репродуктивное здоровье / Т. А. Гасанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – №4. – С. 11–14.
- 8] Паразитозы человека: современные аспекты влияния на реактивность организма и актуальность при риносинуситах у детей / Г. И. Гарюк, Е. И. Бодня, И. В. Филатова, А. Н. Головок // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2009. – №4. – С. 72–77.
- 9] Цитокинова регуляція чоловічої плідної функції / А. М. Гаврилюк, В. В. Чоп'як, І. Й. Криль та ін. // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2013. – №1(7). – С. 28–38.
- 10] WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. – 4th ed. – New York : Cambridge University Press, 1999. – 128 p.
- 11] Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза / С. А. Руднева, Е. Е. Брагина, Е. А. Арифалин и др. // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – №4. – С. 26–33.
- 12] Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему / Б. И. Айзикович, И. В. Айзикович, О. Ю. Верба, В. А. Козлов // Иммунология. – 2008. – Т. 29. – №3. – С. 191–192.
- 13] A repertoire of cytokines in human seminal plasma / M. Maegava, M. Kamada, M. Irahara et al. // J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 54. – Issues 1–2. – P. 3–42.
- 14] Останин А. А. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека / А. А. Останин, Б. И. Айзикович, Е. П. Черных // Проблемы репродукции. – 2006. – №6. – С. 65–74.

## References

- 1] Chadayev, V. E., Kozub, N. I., & Mironenko, M. V. (2007). Muzhskoe besplodie: sovremennye aspekty [Male infertility: contemporary aspects] *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 4(13), 80–83. [in Russian].
- 2] Markin, A. V., Vartanyan, E. V., Tsaturova, K. A., Kibardina, N. V., & Anikina, T. A. (2009). Vliyaniye muzhskogo faktora besplodiya na e'fektivnost' primeneniya vspomogatelnykh reprodukivnykh tekhnologiy [Influence of male factor infertility on art efficiency]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov*, 5, 91–96. [in Russian].
- 3] Bulygin, K. V. (2009). Kharakteristika oksidantno-antioksidantnoy sistemy e'yakulyata samcov krysv pri dejstvii polikhlorirovannykh bifenilov [The characterization of the oxidant-antioxidant system of male rats' ejaculate exposed to polychlorinated biphenyls]. *E'ksperimental'naya medicina i biologiya*, 6(4), 63–67. [in Russian].
- 4] Povoroznyuk, M. V. (2015). Faktory, shcho vplyvaiut na stan fertylnosti u cholovikiv z nepliddiam u shliubi [Factors affecting the state of fertility in men with infertility in marriage]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya muzhchyny*, 2(17), 63–68. [in Ukrainian].
- 5] Farhi, J., & Ben-Haroush, A. (2011). Distribution of causes of infertility in papatients attending primary fertility clinics in Israel. *Isr Med Assoc J.*, 13(1), 51–54.
- 6] Zakharchuk, O. I. (2013). Sero-epidemiologichna kharakterystyka toksokaroznoi invazii u ditei na Bukovyni [Sero-epidemiological characteristics invasion toxocarasis in children Bukovyna]. *Infektsiini khvoroby*, 4(74), 60–63. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/1681-2727.2013.4.2251>. [in Ukrainian].
- 7] Gasanova, T. A. (2003). Toksokaroz: rasprostraneniye i vliyaniye na reprodukivnoye zdorov'e [Toxocarasis: Distribution and Effect on Reproductive Health]. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*, 4, 11–14. [in Russian].
- 8] Garyuk, G. I., Bodnya, E. I., Filatova, I. V., & Golovko, A. N. (2009). Parazitozy cheloveka: sovremennyye aspekty vliyaniya na reaktivnost' organizma i aktual'nost' pri rinosinusitakh u detey [Human parasitosis: modern aspects of the effect on the reactivity of the organism and the relevance of rhinosinusitis in children]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 4, 72–77. [in Russian].
- 9] Havryliuk, A. M., Chopiak, V. V., Kril, I. I., Vlokh, N. M., Shvalikovska, R. D., & Kurpish, M. (2013). Tsytokinova rehuliatyia cholovichoio plidnoi funktsii [Cytokine regulation of male productive function]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya muzhchyny*, 1(7), 28–38. [in Ukrainian].
- 10] (1999). WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. New York: Cambridge University Press.
- 11] Rudneva, S. A., Bragina, E. E., Arifulin, E. A., Sorokina, T. M., Shileyko, L. V., Ermolaeva, S. A., et al. (2014). Fragmentaciya DNK v spermatozoidakh i eyo vzaimosvyaz' s narusheniemy spermatogeneza [DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with impaired spermatogenesis]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 4, 26–33. [in Russian].

- [12] Alzlkovlch, B. I., Alzlkovlch, I. V., Verba, O. Yu., & Kozlov, V. A. (2008). Rol' citokinov v regulyatsii spermatogeneza: sovremennyy vzglyad na problemu [Cytokine role in spermatogenesis: modern opinion on problem]. *Immunologiya*, 29(3), 191–192. [in Russian].
- [13] Maegawa, M., Kamada, M., Irahara, M., Yamamoto, S., Yoshikawa, S., Kasai, Y., et al. (2002). A repertoire of cytokines in human seminal plasma. *J. Reprod. Immunol.*, 54(1–2), 3–42. doi: 10.1016/S0165-0378(01)00063-8.
- [14] Ostanin, A. A., Aisikovich, B. I., & Chernykh, E. R. (2006). Citokinovyy profil' semennoj plazmy cheloveka [Cytokine profile of human seminal plasma]. *Problemy reprodukcii*, 6, 65–74. [in Russian].

#### Відомості про авторів:

Воронцова Л. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Дуб М. І., викладач каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Коваленко В. А., канд. біол. наук, старший викладач каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Журавльова М. Є., старший викладач каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

#### Сведения об авторах:

Воронцова Л. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Дуб М. И., старший преподаватель каф. клинической лабораторной диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Коваленко В. А., канд. биол. наук, старший преподаватель каф. клинической лабораторной диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Журавлёва М. Е., старший преподаватель каф. клинической лабораторной диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

#### Information about authors:

Vorontsova L. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, State Establishment "Zaporizhzhia Medical Academy of Post Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Dub M. I., Senior Lecturer, State Establishment "Zaporizhzhia Medical Academy of Post Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Kovalenko V. A., PhD, Senior Lecturer, State Establishment "Zaporizhzhia Medical Academy of Post Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Zhuravlova M. Ye., Senior Lecturer, State Establishment "Zaporizhzhia Medical Academy of Post Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 17.05.2017

Після доопрацювання / Revised: 25.05.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.06.2017