

УДК 616.69-008.8-097:616.697-008.9-056.52

**АНТИСПЕРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ,
СВЯЗЬ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ****^{1,2}Епанчинцева Е.А., ¹Селятицкая В.Г., ¹Митрофанов И.М.,
¹Пинхасов Б.Б., ²Свиридова М.А.**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины»,
Новосибирск, e-mail: csem@soramn.ru;²ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, e-mail: info@artmedgroup.ru

Целью исследования было изучить частоту встречаемости антиспермальных антител (АСАТ) у мужчин с бесплодием, пациентов ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», в зависимости от наличия у них разных типов ожирения. Анализ результатов МАР-теста показал, что частота всех случаев обнаружения АСАТ (при выявлении в эякуляте 10 и более% сперматозоидов, покрытых антителами) составила в общей выборке пациентов (n = 570) 16,8%; в том числе частота случаев обнаружения сперматозоидов с высокой концентрацией АСАТ (40 и более% сперматозоидов, покрытых антителами) составила 6,7%. Из общей выборки были выбраны 119 соматически здоровых мужчин без генетических аномалий и не имеющих на момент обследования инфекций, передаваемых половым путем, в том числе в стадии обострения. Этим мужчинам на основании антропометрического обследования (величины индекса массы тела и отношения окружности талии к окружности бедер) распределили на три группы: в группу 1 вошли мужчины с избыточной массой тела, ожирением и верхним типом распределения жира; в группу 2 – мужчины с избыточной массой тела, ожирением и нижним типом распределения жира; в группу 3 – мужчины с нормальной массой тела. Полученные результаты выявили достоверную связь между количеством в эякуляте сперматозоидов, покрытых антителами, и наличием абдоминального ожирения с верхним типом распределения жира у мужчин, что позволяет говорить о роли этого типа ожирения в механизмах развития иммунологического бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, абдоминальное ожирение, антиспермальные антитела, МАР-тест**ANTISPERM ANTIBODIES UNDER INFERTILITY IN MALES,
CONNECTION WITH ABDOMINAL OBESITY****^{1,2}Epanchintseva E.A., ¹Selyatitskaya V.G., ¹Mitrofanov I.M.,
¹Pinkhasov B.B., ²Sviridova M.A.**¹Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, e-mail: csem@soramn.ru;²Novosibirsk Center of Reproductive Medicine, Novosibirsk, e-mail: info@artmedgroup.ru

The aim of the study was to examine the frequency of antisperm antibodies in men with infertility, patients LLC «Novosibirsk Center of Reproductive Medicine», depending on whether they are of different types of obesity. Analysis of the results of the MAR test showed that the frequency of all cases of detection of antisperm antibodies (in case ejaculate more than 10% of sperm antibody-coated) amounted to a total sample of patients (n = 570) 16,8%; including detecting the incidence of sperm with antisperm antibodies high concentration (40% or more sperm antibody-coated) was 6,7%. Of the total sample were selected 119 somatically healthy men without genetic abnormalities and are not available at the time of examination infections, sexually transmitted infections including acute stage. These men on the basis of anthropometric examination (body mass index and relationship waist circumference to hip circumference) were divided into three groups: group 1 included men with overweight, obesity, and upper body type of fat distribution; in group 2 – men who are overweight, obese and lower type of fat distribution; in group 3 – men with normal body weight. The obtained results revealed a statistically significant association between the number of sperm antibody-coated in ejaculate and available in men of abdominal obesity with upper type of fat distribution, it allows us to speak about the role of this type of obesity in the mechanisms of immunological infertility.

Keywords: male infertility, abdominal obesity, antisperm antibodies, MAR-test

Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптомы множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [1]. К факторам риска развития мужского бесплодия относят наличие врожденных патологий, приобретенные патологии (варикоцеле, травмы половых органов, соматическую патологию, хронический простатит и т.д.), вредные про-

изводственные факторы, социальные факторы (инфекции, передающиеся половым путем, курение, употребление алкоголя, наркотических веществ, эмоциональные стрессы и т.д.) [3]. В настоящее время часто обсуждаемыми факторами риска мужского бесплодия являются избыточный вес и ожирение, распространенность которых, по данным ВОЗ, составляет среди мужского населения развитых стран в возрасте 18 лет и старше 38% и 11% соответственно [2]. Доказано, что ожирение у мужчин способствует развитию гипого-

надизма и эректильной дисфункции [7], однако в отношении влияния разных типов ожирения на отдельные параметры спермограммы, особенно на ее специальные показатели, такие как фрагментация ДНК, зрелость сперматозоидов или наличие на сперматозоидах антиспермальных антител (АСАТ), сведений мало, и они противоречивы [6].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости АСАТ у мужчин, пациентов ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», в зависимости от наличия у них разных типов ожирения.

Материалы и методы исследования

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ историй болезни 570 мужчин, проживающих в Новосибирске и Новосибирской области, обратившихся в период с 2012 по 2015 годы в Центр с проблемой бесплодия в супружеской паре. Критериями исключения из исследования были: азооспермия, невозможность проведения теста на наличие АСАТ вследствие низкой концентрации сперматозоидов и/или отсутствия достаточного количества подвижных сперматозоидов.

На втором этапе была отобрана группа пациентов из 119 мужчин, не имеющих соматической патологии в стадии обострения, генетических аномалий и инфекций, передаваемых половым путем в стадии обострения, средний возраст – 33,9 года (от 25 до 58 лет), средний стаж бесплодия – 5,03 года (от 1 до 20 лет). Проведен анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, данных антропометрического обследования: роста (см), массы тела (кг), окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см); рассчитаны соотношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). На основании антропометрического обследования мужчины были распределены на 3 группы. В группу 1 вошли мужчины с избыточной массой тела (ИМТ \geq 25,0 кг/м²), ожирением (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) и верхним типом распределения жира (ОТ/ОБ \geq 0,95), что указывает на наличие абдоминального ожирения [8]; в группу 2 – мужчины с избыточной массой тела, ожирением и нижним типом распределения жира (ОТ/ОБ < 0,95), что указывает на наличие равномерного или гиноидного ожирения [8]; в группу 3 – мужчины с нормальной массой тела (ИМТ < 25,0 кг/м²).

Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ 2010 года. Измерение процентного соотношения нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов проводили с помощью МАР-теста (MAR-test, MAR-mixed antiglobulin reaction). Использовали набор для определения антиспермальных антител класса IgG «SpermMarIgGTest», «FertiProN.V» (Бельгия), референсный диапазон < 10%. При выявлении в эякуляте 10 и более% сперматозоидов, покрытых антителами, учитывали случаи наличия АСАТ; при выявлении 40 и более% сперматозоидов, покрытых антителами, учитывали случаи наличия достоверно снижающей вероятность наступления беременности высокой концентрации АСАТ. Статистическую

обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» v.10.0 (Stat Soft Inc., США). Частоты признаков в группах представлены в %, средние величины – как $M \pm SD$. Сравнительный анализ величин показателей между группами проводили с использованием критерия Крускала-Уоллеса, с последующим множественным (post-hoc) сравнением, корреляционный анализ – коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов МАР-теста на первом этапе исследования показал, что в общей выборке пациентов ($n = 570$) частота всех случаев обнаружения АСАТ составила 16,8%, в том числе частота случаев обнаружения сперматозоидов с высокой концентрацией АСАТ составила 6,7%. Известно, что наличие АСАТ является признаком иммунологического бесплодия и выявляется у 5–15% бесплодных мужчин [5].

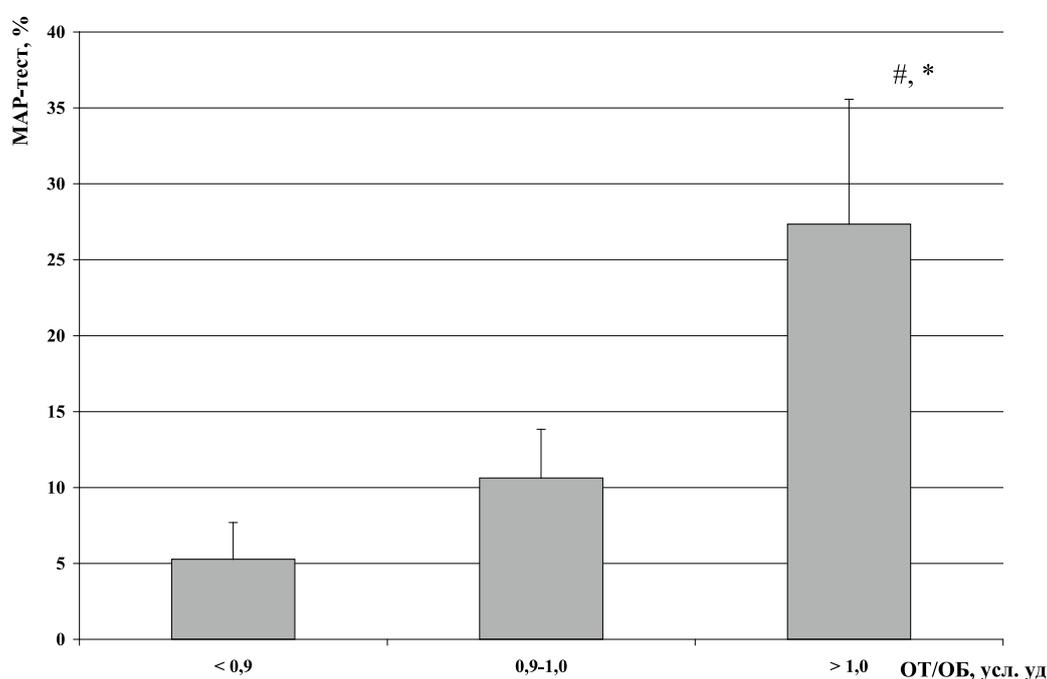
На втором этапе исследования на основании результатов антропометрического обследования были сформированы три группы мужчин. В группу 1 вошли мужчины ($n = 41$) с избыточной массой тела, ожирением и верхним типом распределения жира; величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ составили $31,6 \pm 3,1$ кг/м² и $1,00 \pm 0,04$ усл. ед. В группу 2 вошли мужчины ($n = 41$) с избыточной массой тела, ожирением и нижним типом распределения жира; величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ составили $28,5 \pm 3,4$ кг/м² и $0,90 \pm 0,04$ усл. ед. В группу 3 вошли мужчины ($n = 37$) с нормальной массой тела; величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ составили $22,8 \pm 2,0$ кг/м² и $0,87 \pm 0,05$ усл. ед. Средние величины ИМТ и отношения ОТ/ОБ статистически значимо различались между всеми тремя группами ($p < 0,001$).

Результаты определения АСАТ в группах мужчин с нормальной массой тела и разными типами ожирения представлены в таблице. Так, в группе 1 количество мужчин без АСАТ (0%, то есть отсутствие в эякуляте сперматозоидов, покрытых антителами), было ниже в 2,1 раза по сравнению с группой 2 и в 1,8 раза – с группой 3. Наоборот, количество мужчин с уровнем АСАТ в эякуляте 10% и более в группе 1 было в 2,6 раза выше, чем в группе 2, и в 2 раза выше, чем в группе 3. Количество мужчин с уровнем АСАТ 40% и более в группе 1 было в 1,5 раза выше, чем в группе 2, и в 5,4 раза выше, чем в группе 3.

Процентное соотношение нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов в эякуляте мужчин с разными типами ожирения и нормальной массой тела

% сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, в эякуляте	Группа 1, n = 41	Группа 2, n = 41	Группа 3, n = 37
	n (%)		
0	10 (24,4)	21 (51,2)	16 (43,2)
1–9	18 (43,9)	15 (36,6)	15 (40,6)
10–39	7 (17,1)	1 (2,4)	5 (13,5)
40 и более	6 (14,6)	4 (9,8)	1 (2,7)

Примечание. Достоверное отличие между группами 1 и 2 – $\chi^2 = 9,08$; $p = 0,032$.



Среднее значение МАР-теста у мужчин в зависимости от величины отношения ОТ/ОБ:
* $p_{1-3} = 0,0002$; # $p_{2-3} = 0,0151$ (1 – первый столбец; 2 – второй столбец; 3 – третий столбец)

Корреляционный анализ величин показателей у всех мужчин, обследованных на втором этапе, выявил достоверные корреляционные связи величины МАР-теста с наличием травм мошонки ($r_s = 0,22$; $p = 0,0141$) и эпидидимита ($r_s = 0,26$; $p = 0,0049$); с массой тела и индексом массы тела ($r_s = 0,24$; $p = 0,0093$ и $r_s = 0,20$; $p = 0,0306$ соответственно), окружностью талии и величиной отношения ОТ/ОБ ($r_s = 0,29$; $p = 0,0013$ и $r_s = 0,34$; $p = 0,0002$ соответственно). Корреляционный анализ величин показателей у мужчин отдельно в группах 1 и 2 также выявил достоверную связь МАР-теста с ве-

личиной антропометрического показателя ОТ/ОБ ($r_s = 0,34$; $p = 0,0292$ и $r_s = 0,33$; $p = 0,0370$ соответственно).

Результаты анализа зависимости величины МАР-теста от отношения ОТ/ОБ приведены на рисунке. Для анализа использовали результаты, полученные при обследовании всех мужчин на втором этапе исследования. При повышении величины показателя ОТ/ОБ от значений менее 0,9 до значений в интервале 0,9–1,0 величина МАР-теста выросла недостоверно. Но при величине показателя ОТ/ОБ более 1,0 значения МАР-теста увеличились статистически

значимо: в 5 раз относительно величины МАР-теста при ОТ/ОБ < 0,9 и в 2,5 раза – при ОТ/ОБ в интервале 0,9–1,0.

Известным механизмом, стимулирующим выработку АСАТ, является нарушение целостности гемато-тестикулярного барьера в связи с травмами и различными патологическими состояниями [3], системные аутоиммунные заболевания [10]. Можно предположить, что при ожирении, особенно при его абдоминальном типе, когда значительно нарастает количество метаболически активного висцерального жира, в качестве пусковых факторов выработки АСАТ могут выступать адипоцитокины, которые синтезируются в жире и могут изменять иммунный статус организма, способствуя развитию хронического воспалительного процесса и аутоиммунных реакций [9]. Еще одним из возможных механизмов стимуляции выработки АСАТ при абдоминальном ожирении может быть повышенная активность образования активированных кислородных метаболитов [4], которые усиливают деструкцию клеточных мембран и также могут способствовать активации аутоиммунных реакций.

Заключение

Полученные результаты доказывают связь между наличием АСАТ и абдоминальным ожирением с верхним типом распределения жира у мужчин с бесплодием. Следует отметить, что ожирение с нижним типом распределения жира не оказывает заметного влияния на процентное соотношение нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов, в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела. Эти факты позволяют говорить о роли абдоминального ожирения не только в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и других заболеваний [2], но и в механизмах развития иммунологического бесплодия у мужчин.

Список литературы

1. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А. и др. Бездетный брак: роль мужского фактора (клинические и организационно-методические аспекты) // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 70–77.

2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес / Информационный бюллетень № 311, январь 2015; URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

3. Клиническая андрология / под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с.

4. Aroor A.R., DeMarco V.G. Oxidative Stress and Obesity: the chicken or the egg? // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63. – P. 2216–2218.

5. Khan G-A.N., Agarwal D.K., Rabbani T. Antisperm antibody as a cause of immunological infertility in males// *J. Adv. Res. Biol. Sciences*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 1–4.

6. Najafi M., Kavitha P., Gopalappa S. et al. Overweight and obese men are more prone to infertility-Myth of Fact? // *J. Paramed. Sciences*. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 7–12.

7. Novikova E., Selyatitskaya V., Mitrofanov I. Association of Erectile Dysfunction and Hypogonadism with Metabolic Syndrome in Men with Lower Urinary Tract Symptoms of Younger and Older Age Groups // *Adv. Sex. Med.* – 2014. – № 4. – P. 55–64.

8. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R. et al. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution// *Health*. – Vol. 4, № 12. – P. 1381–1389.

9. Rasouli N., Kern Ph.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 11. – P. S64–S73.

10. Shiraishi Y., Shibahara H., Koriyama J. et al. Incidence of antisperm antibodies in males with systemic autoimmune diseases// *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 61, № 3. – P. 183–189.

References

1. Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., Lipatova N.A. i dr. Bezdetnyj brak: rol muzhskogo faktora (klinicheskie i organizacionno-metodicheskie aspekty) // *Akusherstvo i ginekologija*. 2014. no. 1. pp. 70–77.

2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес / Информационный бюллетень № 311, январь 2015; URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

3. Klinicheskaja andrologija / pod red. V.B. Shilla, F. Komhaira, T. Hargriva: per. s angl. M.: GJeOTAR-Media, 2011. 800 p.

4. Aroor A.R., DeMarco V.G. Oxidative Stress and Obesity: the chicken or the egg? // *Diabetes*. 2014. Vol. 63. pp. 2216–2218.

5. Khan G-A.N., Agarwal D.K., Rabbani T. Antisperm antibody as a cause of immunological infertility in males// *J. Adv. Res. Biol. Sciences*. 2012. Vol. 4, no. 1. pp. 1–4.

6. Najafi M., Kavitha P., Gopalappa S. et al. Overweight and obese men are more prone to infertility-Myth of Fact? // *J. Paramed. Sciences*. 2011. Vol. 2, no. 1. pp. 7–12.

7. Novikova E., Selyatitskaya V., Mitrofanov I. Association of Erectile Dysfunction and Hypogonadism with Metabolic Syndrome in Men with Lower Urinary Tract Symptoms of Younger and Older Age Groups // *Adv. Sex. Med*. 2014. no. 4. pp. 55–64.

8. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R. et al. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution// *Health*. Vol. 4, no. 12. pp. 1381–1389.

9. Rasouli N., Kern Ph.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008. Vol. 93, no. 11. pp. S64–S73.

10. Shiraishi Y., Shibahara H., Koriyama J. et al. Incidence of antisperm antibodies in males with systemic autoimmune diseases // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2009. Vol. 61, no. 3. pp. 183–189.