

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

შორენა ქიოკაძე

**მამაკაცთა აუტოიმუნური უზმილობის
დიაგნოსტიკისა და პათოგენეზის
ზოგიერთი თავისებურებანი**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეზუმერატი

თბილისი
2016

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის, შპს “კანისა და ვენსნეულებათა ს/კ ეროვნული ცენტრი“-ისა და შპს “ოქროს საწმისი XXI საუკუნე –ჯანმრთელობის სახლი“-ს ბაზაზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ვახტანგ მუუნარგია, მედიცინის დოქტორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის მიკრობიოლოგიისა და იმუნოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი

გიორგი გალდავა, მედიცინის დოქტორი, ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის პროფესორი, კანისა და ვენსნეულებათა ს/კ ეროვნული ცენტრის გენერალური დირექტორი

ოფიციალური ექსპერტები/ოპონენტები:

ლალი ფხაღაძე, მედიცინის დოქტორი, ექიმი რეპროდუქტოლოგი, მეან-გინეკოლოგი, არჩილ ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტის კლინიკური დირექტორი

ნათო დურგლიშვილი, მედიცინის დოქტორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის დერმატო-ვენეროლოგიის დეპარტამენტის ასისტენტ პროფესორი, კანისა და ვენსნეულებათა ს/კ ეროვნული ცენტრის სგგდ დეპარტამენტის ექიმი დერმატო-ვენეროლოგი

ნუნუ მიცკევიჩი, ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის იმუნოლოგიის და მიკრობიოლოგიის კათედრის ასოცირებული პროფესორი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში

დისერტაციის დაცვა შედგება 2016 წლის 9 ნოემბერს 16:00 საათზე დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის (0159, თბილისი, ლუბლიანას ქუჩა, 2/6) საკონფერენციო დარბაზში.

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2016 წლის 23 ოქტომბერს.

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,
მედიცინის დოქტორი

თამარ თალაკვაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

საქართველოში თანამედროვე დემოგრაფიული ვითარება მეტად მწვავე და აქტუალურია. მძიმე ეკონომიურმა პირობებმა და ქვეყანაში შექმნილმა არასტაბილურმა ვითარებამ კრიზისულ ზღვრამდე შეამცირა შობადობა. თუ გასული საუკუნის 80-იან წლებში საქართველოში ყოველწლიურად საშუალოდ 94 ათასი ბავშვი იბადებოდა, ამჟამად ახალშობილთა რაოდენობა თითქმის განახევრდა. შობადობის ჯამობრივი მაჩვენებელი მოსახლეობის მარტივი აღწარმოებისთვის საჭირო მნიშვნელობას უკანასკნელად 80-იანი წლების ბოლოს აღწევდა. 1991 წლიდან მაჩვენებელი იკლებს და 2005 წელს მინიმუმს აღწევს. შემდგომ წლებში დაიწყო მაჩვენებლის მატება და 2009 წელს დაფიქსირდა ბოლო პერიოდის მაქსიმალური მნიშვნელობები, მოიმატა აღწარმოების ბრუტო (0,910) და ნეტო (0,887) კოეფიციენტებმა ხოლო 2010 წელს, აღირიცხა 62585 ცოცხალშობილი, შობადობის მაჩვენებელმა 2009 წელთან შედარებით დაიკლო.

რაც შეეხება სხვადასხვა ქვეყნების მონაცემებს რეპროდუქტოლოგიაში, ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით დღეისათვის მსოფლიოში ყოველი მეშვიდე წყვილი უნაყოფოა.

არასაკმარისადაა შესწავლილი მამაკაცთა იმუნური უნაყოფობის პათოგენეზი, ურთიერთსაწინააღმდეგოა მონაცემები სისტემური და ადგილობრივი იმუნური რეაქციების თავისებურებების შესახებ. ჯანმო-ს ექსპერტთა მიერ მეოცე საუკუნის ბოლოს გაცემული რეკომენდაციის თანახმად, მამაკაცთა უნაყოფობის იმუნოლოგიური დიაგნოზის დასმა შესაძლებელია მაშინ, როდესაც მოძრავი სპერმატოზოიდების 40%-ზე მეტი დაფარულია ასა-ით ან ადგილი აქვს გამეტების აგლუ-

ტინაციას არანაკლებ 1:32 განზავებულ შრატში ინკუბაციისას (WHO Manual for the Standardized Investigation Diagnosis and Management of the Infertile Male Published by Cambridge University Press 2000),

დღეისათვის უნაყოფობის განვითარების მრავალი მიზეზია ცნობილი, მაგრამ ბევრი საკითხი ჯერ კიდევ ბუნდოვანია, რადგანაც ეტიოლოგიური ფაქტორების სიმრავლე განაპირობებს მრავალმხრივ პათოგენეზურ ცვლილებებს ორგანიზმში, რაც დამატებით შესწავლას მოითხოვს.

სწორედ ამით აიხსნება ჩვენს მიერ შესწავლილი საკითხის აქტუალობა, განსაკუთრებით იმ ფაქტსაც თუ გავითვალისწინებთ, რომ საქართველოში მამაკაცთა უშვილობის პრობლემას ნაკლები ყურადღება ეთმობა. ამრიგად უნაყოფობის პრობლემა, რომელსაც აწყდებიან კონკრეტული წყვილები, მნიშვნელოვნად აქვეითებს მათ სოციალურ და პროფესიონალურ აქტივობებს, ზრდის განქორწინებების რაოდენობას, ხელს უწყობს ფსიქოლოგიურად არასრულფასოვნების კომპლექსის ჩამოყალიბებას, რომელიც თავისმხრივ ასევე ამძაფრებს დემოგრაფიულ სიტუაციას საზოგადოებაში.

დემოგრაფიული პრობლემა, მამაკაცთა უშვილობის დიაგნოსტიკური სირთულეები, პათოგენეზური პროცესების სრულყოფილად შეუსწავლებლობა- აი საკითხთა ის არასრული ნუსხა, რომლებიც აღნიშნულ საკითხს ჩვენი აზრით ძალზედ აქტუალურს ხდის.

მნიშვნელოვანია, რომ ჩვენი კვლევის შედეგების საფუძველზე შემუშავდება ის აუცილებელი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები, რომელიც ფერტილობის დარღვევის მიზეზების გამოსავლენად იქნება აუცილებელი.

გამოკვლევის მიზანი და ამოცანები

– სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციების და უროგენიტალური ტრაქტის სხვადასხვა ანთებითი პრო-

ცესებისა და პათოლოგიების გავლენის შესწავლა მამაკაცთა რეპროდუქტიულ და იმუნური სისტემის სხვადასხვა პარამეტრებზე.

- მიმდინარეობის თავისებურებების განსაზღვრა.
- დიაგნოსტიკისა და პროფილაქტიკური მეთოდების სრულყოფა.

ზემოთაღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახულია შემდეგი ამოცანები:

- შეფასდეს სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციებით და უროგენიტალური ტრაქტის სხვადასხვა პათოლოგიებით დაავადებულ უშვილო მამაკაცებში სპერმატოზოიდების წინააღმდეგ მოქმედი აუტოიმუნური რეაქციების წარმოშობის სიხშირე.
- გამოვლინდეს სპერმატოზოიდების წინააღმდეგ მოქმედი აუტოიმუნური რეაქციების როლი ფერტილობის დარღვევაში და დაზუსტდეს ანტისპერმული ანტისხეულების პათოგენეტიკურად მნიშვნელოვანი დონეები (კონცენტრაციები).
- დაზუსტდეს სპერმატოზოიდების წინააღმდეგ აუტოიმუნური რეაქციების წარმოშობის ეტიოლოგიური ფაქტორები და პათოგენეტიკური მექანიზმები. მათი გავრცელების ხარისხი და აუტოიმუნური უნაყოფობის განვითარების პოტენციური რისკი.
- პერიფერიულ სისხლში შესწავლილ იქნას კავშირი სხვადასხვა კონცენტრაციის ანტისპერმალურ ანტისხეულებს, სქესობრივი გზით გადამდებ დაავადებებს და ქრონიკულად მიმდინარე შარდ-სასქესო სისტემის პათოლოგიურ პროცესებსა და უჯრედულ იმუნიტეტს შორის.
- განისაზღვროს IgA, IgG, IgM კლასის იმუნოგლობულინების დონეები ანტისპერმალური ანტისხეულების, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებებისა და უროგენიტალური ტრაქტის სხვადასხვა პათოლოგიებს დროს.

- სისხლის შრატში და სპერმაში განსაზღვრულ იქნას სქესობრივი გზით გადამდები და უროგენიტალური ტრაქტის სხვადასხვა პათოლოგიებით დაავადებულ უშილო მამაკაცებში IL-8-ის კონცენტრაცია.
- შეფასდეს იმუნობიოლოგიური სინჯების როლი უშილო წყვილებში სხვადასხვა კონცენტრაციის ანტისპერმალური ანტისხეულების, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების და ქრონიკულად მიმდინარე შარდ-სასქესო სისტემის პათოლოგიური პროცესების დროს.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

ნაშრომში წარმოდგენილია მამაკაცთა სუბფერტილობის იმუნოლოგიური და სხვა ფაქტორების კვლევისადმი სისტემური მიდგომა, რამაც შესაძლებელი გახადა მამაკაცთა რეპროდუქციული ფუნქციის აღნიშნული დარღვევები განგვეხილა მთლიანი ორგანიზმის პოზიციიდან.

გამოკვლეულია ანთებითი ციტოკინის IL-8-ის როლი და მისი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა კომპლექსური კლინიკურ-ლაბორატორული კვლევების დროს იმუნიტეტის სხვა პარამეტრებთან ერთად და დადგინდა მისი ჩართულობა მამაკაცის გენიტალური ტრაქტის ანთებით პროცესებსა და იმუნოლოგიურ ინფერტილობაში.

აღწერილი იქნა იმუნოლოგიური რეაქციების სისტემური რეგულაციის მექანიზმები აუტოიმუნური პროცესის აქტივობაზე და ასა-ის პროდუქციაზე დამოკიდებულებით. აღმოჩნდა, რომ ანტისპერმალური იმუნიტეტის ზომიერი აქტივობის პირობებში ანტისხეულების რაოდენობის ზრდის პროპორციულად მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდის T-უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტი. ჩვენს მიერ იქნა შესწავლილი შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოთა ინფექციურ-ანთებითი პათოლოგიების როლი ჰემატოტესტიკულარული ბარიერ-

რის (ჰტბ) რღვევასა და ანტისპერმალური ანტისხეულების განვითარებაში.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ჩვენს მიერ დამტკიცებულია აუტოიმუნური რეაქციების როლი მამაკაცთა უნაყოფობის განვითარებაში. ნაჩვენებია, რომ ანტისპერმული ანტისხეულების არსებობას მისი მაღალი კონცენტრაციების დროს სისხლის პლაზმასა და სპერმაში თან სდევს სპერმოგრამის რაოდენობრივი და ხარისხობრივი მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი გაუარესება და პარტნიორის დაორსულების ალბათობის შემცირება.

მამაკაცთა უშვილობის ეტიოლოგიური და პათოგენეზური ფაქტორების ზუსტად შეფასების მიზნით, შემუშავებულია კომპლექსური კლინიკურ-ლაბორატორული კვლევის მეთოდები და ის ძირითადი კრიტერიუმები, რაც აუცილებლობას წარმოადგენს ინფერტილობის ზუსტი დიაგნოზის განსასაზღვრელად, ამასთან ერთად სრულყოფილი ანთროპომეტრული და ანამნეზური მონაცემები საშუალებას აძლევს ამ სფეროში მოღვაწე პრაქტიკოს ექიმებს პაციენტისათვის მინიმალური დანახარჯების პირობებში, შეაფასოს დაავადების სიმძიმის ხარისხი, მისი ეტიოლოგიური ფაქტორები და განსაზღვროს მკურნალობის ადექვატური სქემები.

ამას გარდა კვლევების შედეგების საფუძველზე განისაზღვრა, რომ მამაკაცთა უნაყოფობის განვითარების პროფილაქტიკა-პრევენცია გულისხმობს:

- ვარიკოცელეს და კრიპტორქიზმის ქირურგიული მეთოდებით ადრეულ ეტაპზე მკურნალობას;
- საზარდულის თიაქარის ოპერაციის დროს, მცირე მენჯის დრუს ორგანოთა მინიმალურ ტრავმირებას;
- სგგი და უგტ-ის დაავადებების ადრეულ ეტაპზე დიაგნოსტირებასა და მკურნალობას.

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შესდგა დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის დერმატო-ვენეროლოგიის დეპარტამენტისა და კანისა და ვენ-სნეულებათა ს/კ ეროვნული ცენტრის სამეცნიერო საბჭოს გაფართოებულ სხდომაზე (ოქმი №5.09.2016).

სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენებულ იქნა:

- ალერგოლოგიისა და იმუნოლოგიის VI ეროვნულ კონგრესზე (თბილისი 2010 წ.);
- მედიკოსთა XXVII სკოლა-კონფერენციაზე (თბილისი 2010 წ.);
- დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდიენტთა და ახალგაზრდა მეცნიერთა პირველ სამეცნიერო კონფერენციაზე (თბილისი 2013 წ.).

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 7 სამეცნიერო ნაშრომი, სადაც სრულად არის ასახული დისერტაციის ძირითადი შედეგები და შეესაბამება აკადემიური ხარისხების მინიჭების დებულებისა და ინსტრუქციის მოთხოვნებს.

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

დისერტაცია შედგება 8 ნაწილისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, კვლევის შედეგები, შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ნაშრომი მოიცავს 114 ნაბეჭდ გვერდს, ილუსტრირებულია 18 ცხრილით და 13 დიაგრამით. ლიტერატურის სია მოიცავს 155 წყაროს.

გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

ნაშრომს საფუძვლად დაედო 496 პაციენტის კომპლექსური კლინიკური გამოკვლევის შედეგები და მათი ამბულატორული ბარათების რეპროდუქციული ანალიზი. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 18-დან 45 წლამდე.

პაციენტებში, რომლებმაც უნაყოფობის მიზეზით მიმართეს ჩვენს სამკურნალო დაწესებულებას, ორსულობა არ იყო დადგენილი 1.5-დან 12 წლამდე, აქედან 47%-მა ადრე წარუმატებლად გაიარა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის კურსი სხვა სამედიცინო დაწესებულებებში.

საკონტროლო ჯგუფი შეადგენდა 19-დან 40-წლამდე ასაკის 25 ფერტილურ, ჯანმრთელ მამაკაცს ასა-ს გარეშე.

კვლევაში ჩართული იყვნენ მამაკაცები:

1. მამაკაცები სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებით (ქლამიდიოზი, ტრიქომონიაზი, ურეაპლზმოზი, მიკოპლაზმოზი, გონორეა)
2. მამაკაცები შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოების პათოლოგიებით – პროსტატიტი, ვარიკოცელე, სათესლე გზების ობტურაცია სგგდ-ს გარეშე
3. პაციენტების ასაკი – 18 წელი და მეტი
4. უშვილობა არანაკლებ 18 თვის მანძილზე (კონტრაცეპტივებისა და სხვა სახის დამცავი საშუალებების გარეშე თანაცხოვრება)

კვლევიდან გამოთიშვის კრიტერიუმები:

1. ათაშანგი, გენიტალური მიკოზი, ჰერპესი, ჰეპატიტები, მუნი, კონტაგიოზური მოლუსკი, HIV)
2. მამაკაცები მძიმე ექსტრაგენიტალური პათოლოგიით (დეკომპენსირებულ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ენდოკრინული სისტემის პათოლოგიები, მკვეთ-

რად გამოხატული ფსიქო-ნევროლოგიური რეაქციები და სხვა).

მთელი რიგი მაჩვენებლების შესწავლა ხორციელდებოდა როგორც სისტემურ, ასევე ლოკალურ დონეზე, ამასთან დაკავშირებით გამოკვლევის მასალად არჩეული იქნა: სათესლე სითხის პლაზმა, ცერვიკალური შიგთავსი, სისხლი და შრატის, ნაცხი ურეთრიდან, პროსტატის სეკრეტი.

გამოკვლევების დასაწყისში განსაკუთრებული მნიშვნელობას ვანიჭებდით ანამნეზური მონაცემების სრულყოფილ შევსებას. ვითვალისწინებდით ისეთ მონაცემებს როგორცაა: ასაკი, დაავადების ხანგრძლივობა, პაციენტის ჩივილები, ადრე ჩატარებული გამოკვლევები და მკურნალობა, პროფესია, სამუშაო პირობების შეფასება, პაციენტის ცხოვრების წესის განსაზღვრა: (დამოკიდებულება ალკოჰოლთან, თამბაქოსთან, ნარკოტიკებთან და სხვა) მემკვიდრეობითი და ენდოკრინული დაავადებები, ფსიქიური და ფიზიკური ტრავმები.

მამაკაცებს უტარდებოდათ შემდეგი ლაბორატორული გამოკვლევები:

სისხლისა და შარდის საერთო ანალიზი ავტომატურ ანალიზატორებზე შესაბამისად HUMACAUNT 5L და CoMBILYZER 13 (მწარმოებელი – Human Diagnostics Germany);

სისხლის სეროლოგიური ანალიზი სიფილისზე (RPR-ისა და TPHA-ს მეთოდების გამოყენებით BIO-RAD-ის ტესტ სისტემით), აგრეთვე გამოკვლევა აივ/შიდსზე, B და C ჰეპატიტებზე იმუნოქრომატოგრაფული მეთოდით (Standart Diagnostics – მწარმოებელი ქვეყანა Korea);

იმუნოფერმენტული მეთოდით შესრულებული კვლევების შედეგების რეგისტრირება ხდებოდა აპარატზე – HUMAREADER SINGLE (მწარმოებელი – Human Diagnostics Germany);

ანტისპერმალური ანტისხეულების (ასა) კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლის შრატში და სპერმაში იმუნოფერმენტული მეთოდით ხდებოდა გერმანული წარმოების IBL – HAMBURG-ის ტესტ-სისტემით.

Chlamydia trachomatis-ის დიაგნოსტიკა ხდებოდა იმუნოფლუორესცენციული მეთოდით (იფმ) LW Scientific Product LN2100, ფრანგული კომპანია BIO-RAD-ის მიერ წარმოებული Pathfinden *Chlamydia trachomatis* Direct Specimen Monoclonal Antibody 4.2 ml-ით ინტერპრეტაცია ხდებოდა ლუმინესცენტური მიკროსკოპით (ფირმა „Leica” – გერმანია)

როგორც დამხმარე საშუალებას ვიყენებდით იმუნოფერმენტულ მეთოდსაც (იფა) გერმანული კომპანია Novatec Immunodiagnostica GmbH-ის ტესტ სისტემის გამოყენებით.

სგეი-ის დიაგნოსტიკა საექვო შემთხვევებში ხდებოდა აგრეთვე ჯაჭვური პოლიმერიზაციის რეაქციით – PCR System 9700 (Applied Biosystems)

ბაქტერიოლოგიური კვლევა ტარდებოდა ურეთრალური ფლორის, ურეაპლაზმური ინფექციისა და გაზრდილი კულტურების ანტიბიოტიკებისადმი მგრძობელობის განსაზღვრით.

Mycoplasma hominis-ის კულტურალური გამოიყოფისთვის ვიყენებდით დიაგნოსტიკუმს, რომელიც იწარმოება საფრანგეთში SANOFIN diagnostik Paster (BIORAD), რომელიც ასევე საშუალებას იძლევა განვსაზღვროთ მგრძობელობა ანტიბიოტიკების მიმართ.

ურეთრის, წინამდებარე ჯირკვლის სეკრეტის გამოკვლევას ვატარებდით როგორც ნატიური ასევე გრამის წესით შეღებვის შემდეგ მიკროსკოპით (NIKON მწარმოებელი JAPAN).

ლიმფოციტების ფენოტიპირება ხდებოდა (CD3, CD4,

CD8, CD16, CD19) კომპანია Sorbent-ის მიერ წარმოებული მონოკლონური ანტისხეულებით, ინტერპრეტაცია ხდებოდა ლუმინესცენტური მიკროსკოპით და გამდინარე ციტომეტრით – FACSCalibur Analyzer (Becton Dickinson).

A, M და G კლასის იმუნოგლობულინების კონცენტრაციის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით, ჩეხური წარმოების კომპანია LACHEMA-ს ნაკრების გამოყენებით.

ინტერლეიკინ-8-ის დიაგნოსტიკა სპერმასა და სისხლის შრატში წარმოებდა იმუნოფერმენტული მეთოდით, გერმანული ფირმა – IBL – HAMBURG-ის მიერ წარმოებული სადიაგნოსტიკო ტესტ-სისტემის გამოყენებით.

ეაკულატის გამოკვლევა ტარდებოდა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის რეკომენდაციების მიხედვით. (WHO 1999, 2010).

იმუნობიოლოგიური სინჯები: სპერმატოზოიდების ქცევა ცერვიკალურ შიგთავსში (კურცროკ-მილერის ცდა).

შარდ-სასქესო სისტემის ანთებითი პროცესების დიაგნოსტიკისათვის ვიყენებდით ულტრაბგერით გამოკვლევას. PHILIPS IU_22 X MATRIX-ზე.

შედეგები სტასტიკურად დამუშავდა დისპერსიული, კორელაციური და ფაქტორული ანალიზით, პროგრამული პაკეტის SPSS-12-ANOVA-ის მხარდაჭერით.

კვლევის შედეგები და ანალიზი

გამოკვლევულ მამაკაცთა უმრავლესობა მიეკუთვნება აქტიური რეპროდუქციული ასაკის ჯგუფებს (20-დან 35 წლამდე), რამაც ჯამში შეადგინა 388 (78.23%) პაციენტი. მონაცემები ასახულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

პაციენტთა განაწილება ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით

პაციენტთა ასაკი	პაციენტების რაოდენობა	
	რიცხვებში	პროცენტებში
18 დან – 20 მდე	72	14,5
20 დან – 25 მდე	104	20,9
25 დან – 30 მდე	124	25,0
30 დან – 35 მდე	88	17,7
35 დან – 40 მდე	60	12,1
40 დან – 45 მდე	48	9,8
სულ	496	100,0

პაციენტების განაწილებამ უშვილობის ხანგრძლივობის მიხედვით გვიჩვენა, რომ საკმაოდ მაღალია მომართვიანობა იმ პაციენტებისა, რომლებიც ანამნეზში აღნიშნავენ უშვილობას 3 წლამდე, 6 წლამდე და 8 წლამდე, რამაც ჯამში შეადგინა – 436 (87.9%) მამაკაცი. მონაცემები იხილეთ ცხრილში 2.

კვლევაში ჩართული მამაკაცებიდან არცერთს არ დაუდგინდა ნორმოსპერმიის დიაგნოზი. ყველაზე ხშირად, 64,5%-ში (320 მამაკაცი), ეაკულატში დადგინდა სპერმატოზოიდების მოძრაობისა და რაოდენობრივი ცვლილებების შემთხვევები, რაც გამოიხატა ასთენოტერატოსპერმიისა და სხვადასხვა ხარისხის ოლიგოზოოსპერმიით. ასპერმია დაფიქსირდა 44 პაციენტის სპერმის კვლევისას, რაც თესლგამომტანი სადინარების ობტურაციული პროცესებით უნდა აიხსნას. მამაკაცების ეაკულატის კვლევისას მიღებული მონაცემები ნაჩვენებია ცხრილში 3.

პაციენტების განაწილება უშვილობის
ხანგრძლივობის მიხედვით

უშვილობის ხანგრძლივობა	პაციენტების რაოდენობა	
	რიცხვებში	პროცენტებში
1,5 წლამდე	36	7,2%
3 წლამდე	136	27,4%
6 წლამდე	156	31,4%
8 წლამდე	108	21,8%
10 წლამდე	40	8,1%
12 წლამდე	20	4,1%
სულ	496	100,0

გამოკვლეული მამაკაცების ეაკულატის მონაცემები

ეაკულატი	პაციენტები	
	რაოდენობა	%
ასტენოტერატოსპერმია	88	17,8%
ოლიგოზოსპერმია I	92	18,5%
ოლიგოზოსპერმია II	84	16,9%
ოლიგოზოსპერმია III	56	11,3%
ასპერმია	44	8,9%
სპერმაგლუტინაცია	56	11,3%
ლეიკოციტოსპერმია	76	15,3%
სულ:	496	100%

ყველაზე მეტად გავრცელებულ ინფექციას წარმოადგენს ქლამიდიური ინფექცია, რომლისათვისაც დამახასიათებელია ძალიან მწირი კლინიკური გამოვლინება და ექიმთან მიმართვიანობა ხდება მოგვიანებით, რაც გვევლინება ძირითადად იმის მიზეზად, რომ თითქმის ყველა გამოვლენილი შემთხვევა ქრონიკული პროცესისათვის დამახასიათებელი მიმდინარეობით ხასიათდებოდა. კომპლექსური კლინიკურ-ლაბორატორული კვლევების შედეგად გამოვავლინეთ, რომ კვლე-

ვაში ჩართული 496 პაციენტიდან 276 (55,4%) მამაკაცი დაავადებული იყო შემდეგი სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებებით, ხოლო 220 შარდ-შასქესო სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიით. მონაცემები ნაჩვენებია ცხრილებში 4 და 5.

ცხრილი 4

გამოვლენილი სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებები (სგვდ)

სგვდ	პაციენტების რაოდენობა	
	რიცხვებში	პროცენტებში
Chlamydia trachomatis	96	34,9
Ureaplasma urealyticum	74	26,6
Mycoplasma hominis	38	13,8
Trichomonas vaginalis	52	18,5
Neisseria gonorrhoeae	16	6,2
სულ	276	100

ცხრილი 5

შარდ-სასქესო-სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიები

პათოლოგია	პაციენტების რაოდენობა	
	რიცხვებში	პროცენტებში
პროსტატიტი	90	41.1
ვარიკოცელე	56	25,3
სათესლე გზების ობტურაცია	74	33.6
სულ	220	100

როგორც ირკვევა, შარდ-სასქესო სისტემის პათოლოგიებიდან ყველაზე უფრო ხშირად გვხვდებოდა ქრონიკული პროსტატიტი და თესლგამომტანი ტრაქტისობტურაცია.

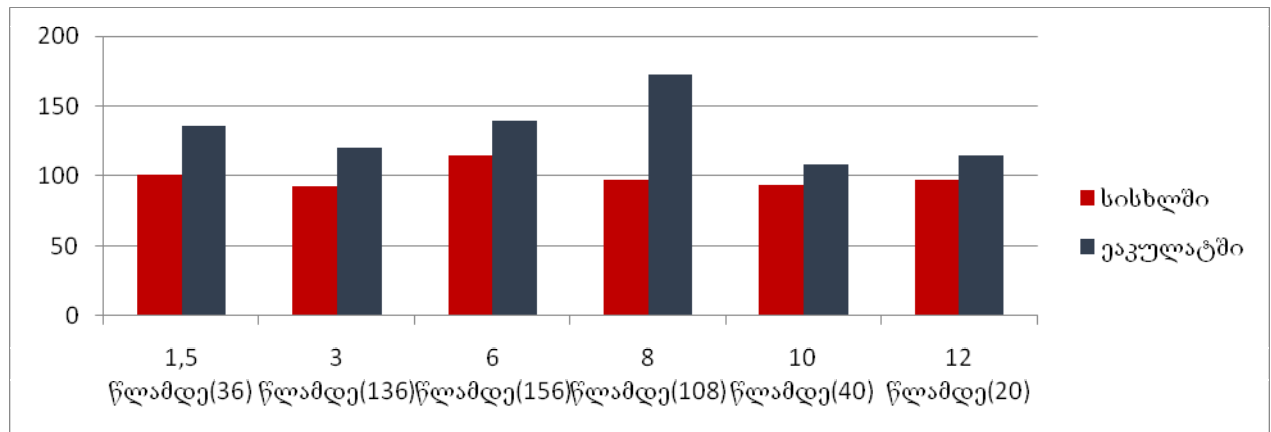
პაციენტების გამოსავლენად, რომლებიც შეადგენდნენ ანტისპერმული იმუნიტეტის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფს, კრიტერიუმების სახით განვიხილავდით ისეთ ფაქტორებს, როგორცაა: ასაკი, მემ-

კვიდრობა, სქესობრივი განვითარება, სგვდ, გენიტალური ორგანოების თანმხლები პათოლოგიები და ექსტრაგენიტალური დაავადებები, ისეთები, როგორიცაა სისტემური აუტოიმუნური პათოლოგიები, ალერგია, ენდოკრინოპათია, ტუბერკულოზი.

პირველ რიგში უნაყოფო მამაკაცები ანტისპერმალური ანტისხეულებით დავაჯგუფეთ უშვილობის ხანგრძლივობის მიხედვით, რომელთა მონაცემები ასახულია დიაგრამაში 1.

დიაგრამა 1

უნაყოფო მამაკაცებში უშვილობის ხანგრძლივობასა და ანტისპერმალური ანტისხეულების კონცენტრაციებს შორის კავშირი



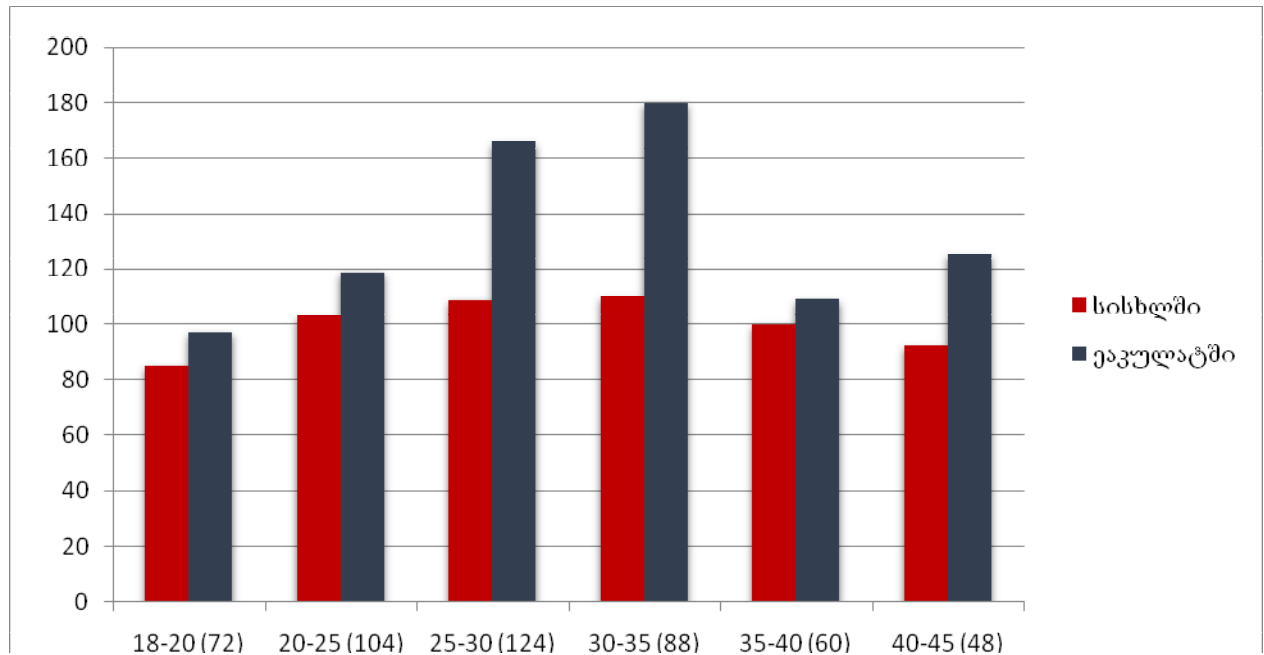
დიაგრამა 1-დან ნათლად ჩანს, რომ საკმაოდ მაღალია იმ პაციენტების რაოდენობა რომლებიც ანამნეზში აღნიშნავენ უშვილობას 1,5-დან 8 წლამდე, რამაც ჯამში შეადგინა 436 (87,9%) მამაკაცი. შეინიშნება ასა-ს კონცენტრაციის მატების ტენდენცია უშვილობის ხანდაზმულობის ზრდასთან ერთად როგორც სისხლის პლაზმაში, ასევე ეაკულატში. თუმცა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურ განსხვავებებს ადგილი არ ჰქონდა, რაც მოწმობს ანტისპერმული იმუნიტეტის განვითარებაზე უშვილობის ხანგრძლივობის ფაქტორის

გავლენის არასარწმუნოებას.

შემდეგ უშვილო მამაკაცები დავაჯგუფეთ ასაკის მიხედვით, რომლის შედეგებიც ნაჩვენებია დიაგრამაში 2.

დიაგრამა 2

გამოკვლეული უშვილო მამაკაცების ასაკობრივი დახასიათება ასა-ს შესაბამისი კონცენტრაციით



როგორც დიაგრამა 2-დან ჩანს, შეინიშნება ასა-ის დონეების საშუალო მნიშვნელობების ზრდის ტენდენცია ასაკის ზრდასთან ერთად (სისხლშიც და ეკულატშიც), თუმცა ისევე როგორც ანტისპერმული იმუნიტეტის განვითარებაზე დაავადების ხანგრძლივობის ფაქტორის გავლენის დროს, ამ შემთხვევაშიც ჯგუფებს შორის სტატისტიკურ განსხვავებებს ადგილი არ ჰქონდა, რაც მოწმობს იმას რომ არ არსებობს რაიმე შეზღუდვა ასაკსა და ანტისპერმული იმუნიტეტის განვითარების ინდუქციაში.

ანამნეზური მონაცემებიდან და პაციენტების დეტალური ანთროპომეტრული გამოკვლევებიდან ირკვევა,

რომ ასა-ის მქონე ყველა პაციენტში სქესობრივი განვითარება იყო სტატისტიკური ნორმის ფარგლებში. თითოეული პაციენტის სექსუალური ფუნქცია შეესაბამებოდა ასაკობრივ ნორმას.

ანამნეზში მამაკაცები აღნიშნავდნენ სხვადასხვა პათოლოგიებით ავადობას.

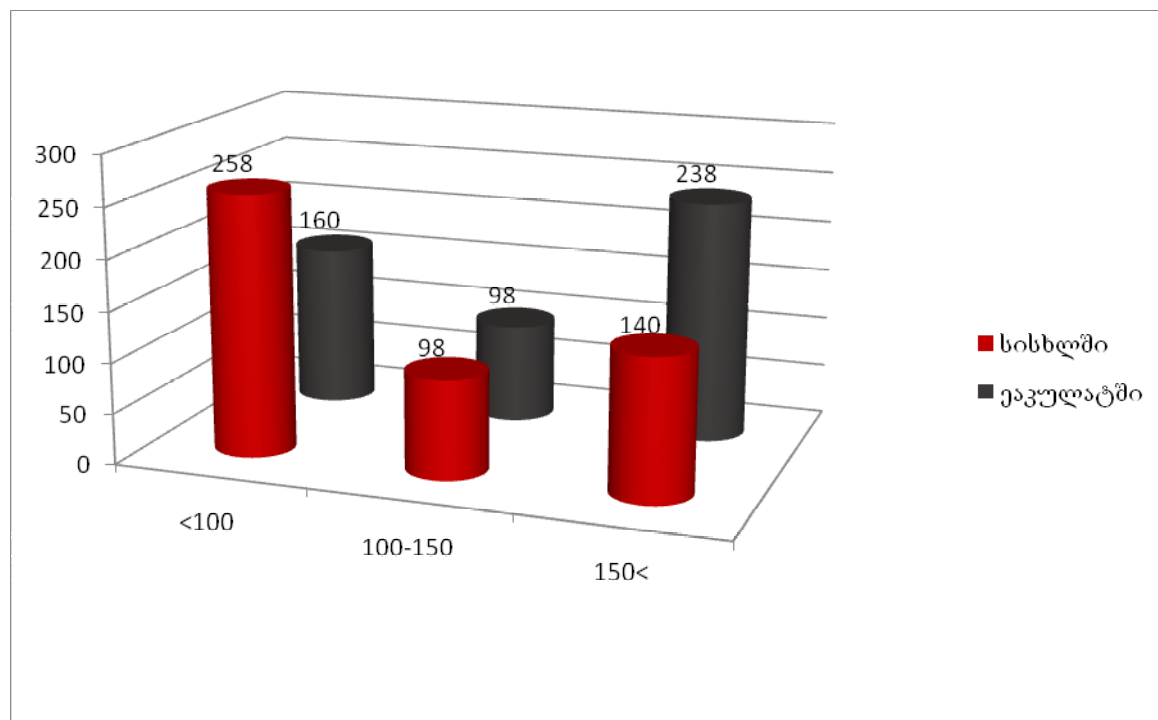
გამოკვლევულ ავადმყოფთა დიდი ნაწილი მიუთითებდა სხვადასხვა ინფექციურ და ანთებით დაავადებებზე, რაც გადატანილი ჰქონდათ ბავშვობაში, ან სიყმაწვილეში. დადგინდა, რომ პაროტიტით 7-10 წლის ასაკში ავად იყო გამოკვლევულთა 8%-მდე, ქუნთრუშითა და წითელთ - 13% და 22% - შესაბამისად, ჩუტყვავილათი - ყოველი მესამე.

თანმხლები აუტოიმუნური დაავადებები დაფიქსირდა შემთხვევათა 8%-ის ფარგლებში, მათ შორის: ბრონქული ასთმა - 4% პაციენტში, ფსორიაზი - 1%-ში, პირველი ტიპის დიაბეტი - 1%-ის შემთხვევაში. უნდა აღინიშნოს, რომ ექსტრაგენიტალური პათოლოგიების გამოვლენის ხარისხი არ იყო მძიმე, არ მოითხოვდა სპეციალური სახის მკურნალობას.

კვლევის პირველ ეტაპზე დავაჯგუფეთ 496 პაციენტის ანტისპერმალური ანტისხეულების დაბალი (მაგრამ ნორმაზე მაღალი), საშუალო და მაღალი (<100 ერთ/მლ, 100-150 ერთ/მლ, >150 ერთ/მლ) კონცენტრაციები სქესობრივი სგგდ-სა და შარდ-სასქესო სისტემის პათოლოგიების დროს ცალ-ცალკე, რომლის მონაცემები ასახულია დიაგრამაში 3.

დიაგრამიდან 3 ნათლად ჩანს რომ მამაკაცები ანტისპერმალური ანტისხეულების შედარებით დაბალი (<100 ერთ/მლ), საშუალო 100-150 ერთ/მლ და მაღალი (> 150 ერთ/მლ) კონცენტრაციებით გადანაწილდნენ სისხლში შესაბამისად 258, 98 და 140 მამაკაცი ხოლო ეაკულატში კონცენტრაციების მიხედვით შესაბამისად 160, 98 და 238 მამაკაცი.

ასა-ს სხვადასხვა კონცენტრაცია სისხლში და სპერმაში სგგდ-ს და უგტ-ის პათოლოგიების დროს



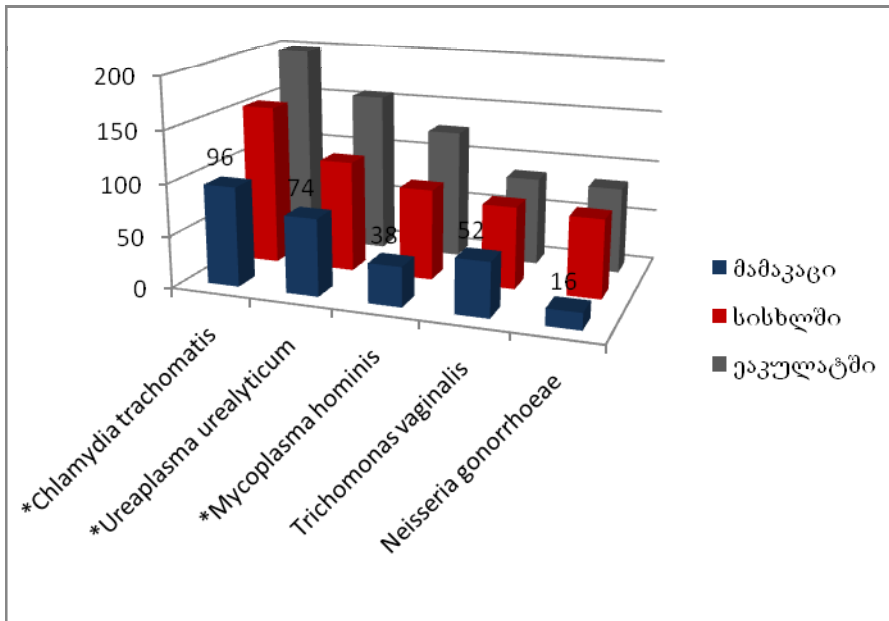
შემდგომ ეტაპზე ჩავატარეთ კვლევა სგგდ-ს და სხვადასხვა უგტ-ის პათოლოგიების როლზე ასა-ს პათოგენეზში, როგორც ზოგადად, ასევე ანტისპერმული იმუნიტეტის დაბალი, საშუალო და მაღალი ხარისხის განვითარებაში, რომლის შედეგადაც დავადგინეთ, რომ *Chlamydia trachomatis*-ით (96 მამაკაცი) დაავადებულ ყველა პაციენტში არსებობს მაღალი ხარისხის (ასა <150 ერთ/მლ) ანტისპერმული იმუნიტეტის განვითარების რისკი, სხვა სგგდ-სთან შედარებით მათ გამოუვლინდათ ასა-ს ყველაზე მაღალი კონცენტრაცია, როგორც სისხლში $155,0 \pm 7,26$ ერთ/მლ-ში, ასევე ეაკულატში – $198,7 \pm 5,81$ ერთ/მლ-ში.

მსგავსი შედეგები მივიღეთ იმ პაციენტებში, რომლებიც ინფიცირებულნი იყვნენ *Ureaplasma urealyticum*-

ით და *Mycoplasma hominis*-ით, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ მამაკაცები *Ureaplasma urealyticum* გაერთიენდნენ ასა-ს საშუალო (100-150 ერთ/მლ) შემცველობის ჯგუფშიც, შესაბამისად 11 (15,1%). რაც შეეხება მამაკაცებს *Trichomonas vaginalis*-ით და *Neisseria gonorrhoeae*- თი, ამ დროს კავშირი ასა-ს განვითარებასთან არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო, ამ პათოლოგიებით დაავადებული მამაკაცები გაერთიანდნენ დაბალი ანტისპერმული იმუნიტეტის მქონე (>100 ერთ/მლ) ჯგუფში, მიუხედავად იმისა, რომ ასა-ს კონცენტრაციები სისხლშიც და ეაკულატშიც ნორმაზე მაღალია. შედეგები მოცემულია დიაგრამაში 4.

დიაგრამა 4

სგი და მათი შესაბამისი ასა-ს კონცენტრაციები



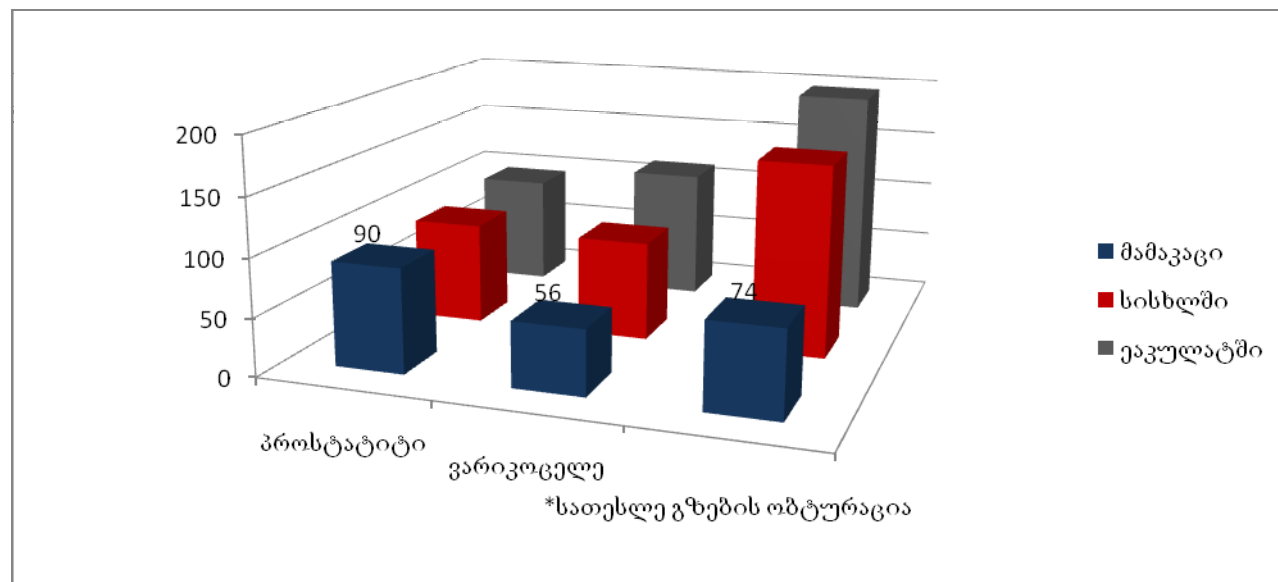
*p< 0,005 – სარწმუნოა შედარებით ჯგუფებთან – *Trichomonas vaginalis*-ით *Neisseria gonorrhoeae*-ით.

ჩვენი კვლევის ერთ-ერთ მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა კავშირი შარდ-სასქესო სისტემის სხვადასხვა

სახის პათოლოგიებსა და ასა-ს განვითარებას შორის მიღებული მონაცემები ნაჩვენებია დიაგრამაში 5.

დიაგრამა 5

სხვადასხვა უგტ პათოლოგიები და ასა



* $P < 0,005$ სარწმუნოა პროსტატიტითა და ვარიკოცელეთი დაავადებულ მამაკაცთა ჯგუფებთან შედარებით.

დიაგრამა 5-დან ირკვევა, რომ თესლგამომტანი გზების ობტურაციის დროს ასა-ს შემცველობის მატება – შესაბამისად $165,7 \pm 5,54$ ერთ/მლ სისხლში და $196,1 \pm 7,41$ ერთ/მლ ეაკულატში. ზემოთ აღნიშნულ პათოლოგიებიდან ასა-ს კონცენტრაციის მატება პროსტატიტისა და ვარიკოცელეს დროს შედარებით უმნიშვნელოა.

ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა ასა-ს წარმოქმნის შემდეგი ტენდენციები:

- ასა-ის დონის საშუალო მნიშვნელობების ზრდის ტენდენცია დაავადების ხანდაზმულობისა და ასაკის ზრდასთან ერთად, თუმცა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურ განსხვავებებს ადგილი არ ჰქონდა, რაც მოწმობს ანტისპერმული იმუნიტეტის განვითარებაზე ასაკობრივი ფაქტორის გავლენის არასარწმუნოებას;

- პაციენტები, რომლებიც ინფიცირებულნი იყვნენ *Chlamydia trachomatis*-ით სხვა სგგდ-სთან შედარებით მათ გამოუვლინდათ ასა-ს ყველაზე მაღალი კონცენტრაცია. მსგავსი შედეგები მივიღეთ იმ პაციენტებში, რომლებიც ინფიცირებულნი იყვნენ *Ureaplasma urealyticum*-ით და *Mycoplasma hominis*-ით;
- *Trichomonas vaginalis*-ისა და *Neisseria gonorrhoeae*-ის კავშირი ასა-ს განვითარებასთან არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო, მიუხედავად იმისა, რომ ასა-ს კონცენტრაციები ნორმაზე მაღალია;
- ანტისპერმული ანტისხეულების წარმოქმნაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თესლგამომტან სადინრებთან ასოცირებული პათოლოგია, რომლის დროსაც გამოვლინდა ასა-ს კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება როგორც სისხლში ასევე ეაკულატში.

აუტოიმუნური რეაქციები სპერმატოზოიდების წინააღმდეგ და უჯრედული და ჰუმორალური იმუნიტეტის ზოგიერთი პარამეტრის მდგომარეობა

იმუნური სისტემის მხრივ სხვადასხვა სახის დისბალანსი, მთავარ როლს ასრულებს აუტოიმუნური რეაქციების ფორმირებაში. თუმცა მონაცემები მამაკაცებში სხვადასხვა კონცენტრაციის ასა-სა და გრანულოციტების, მაკროფაგების სისტემის მდგომარეობის, ასევე ლიმფოციტების სხვადასხვა პოპულაციების რაოდენობისა და თანაფარდობის შესახებ, ძალზედ მცირერიცხოვანი და ურთიერთსაწინააღმდეგოა, ინტერფერონების სისტემის რეაქციები და იმუნური რეაქციების თავისებურებები უცხო ანტიგენებზე და ინფექციურ აგენტებზე იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ უნაყოფობის იმუნოლოგიური ფაქტორი საერთოდ არა არის აღწერილი. ასევე არ არის დადგენილი კავშირი ასა-ის ტესტების მონაცემებსა და იმუნური სისტემის ცალკეულ პარამეტრებს შორის.

ჰუმორული და უჯრედული იმუნიტეტის შეფასება

ჰუმორალური იმუნიტეტის შეფასებისათვის ვატარებდით A, M და G კლასის იმუნოგლობულინების განსაზღვრას სხვადასხვა ასა-ს შემცველობის მქონე მამაკაცებში. შედეგები მოცემულია ცხრილში 6 და დიაგრამებში 6, 7, 8.

ცხრილი 6

იმუნოგლობულინების კონცენტრაცია ასა-ის სხვადასხვა შემცველობის დროს სისხლში

იმუნოგლობულინები (გ/ლ)	ასა ერთ/მლ			საკონტროლო ჯგუფი (n=25)
	<100 (n=258)	100-150 (n=98)	>150 (n=140)	
IgA	1,60±3,05	*2,75±4,59	*2,95±3,20	1,5±0,25
IgM	1,45±0,06	2,10±1,78	1,75±1,14	1,55±0,08
IgG	9,53±2,98	*13,15±5,01	*13,30±4,89	9,2±0,4

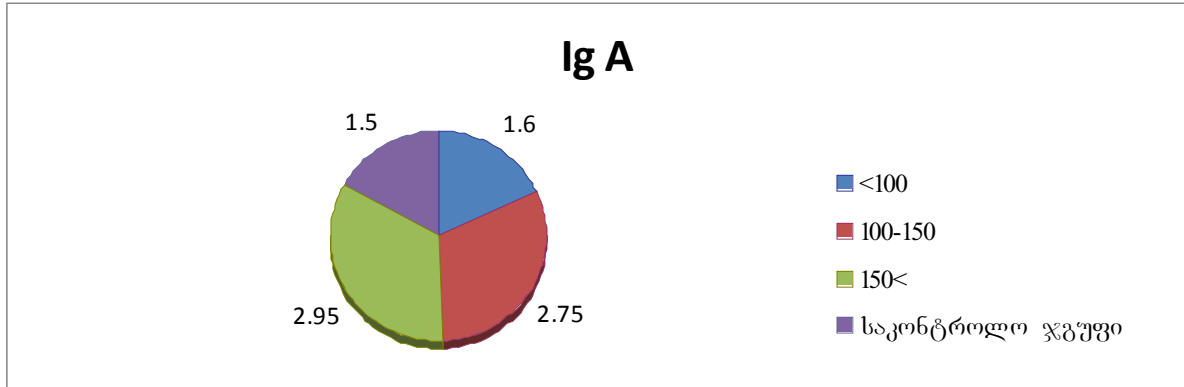
* $P < 0,005$ სარწმუნოა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

როგორც ცხრილი 6 დან და დიაგრამებიდან 6, 7, 8 ირკვევა რომ იმ პაციენტებს, რომლებსაც ასა-ს კონცენტრაცია სისხლში აქვთ მაღალი >150 მგ/ერთ, ან საშუალო 100-150 მგ/ერთ აღენიშნებოდათ სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($p=0,001$) IgA და IgG მაღალი შემცველობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ასევე შეინიშნება ტენდენცია IgM-ს მატების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რაც შეიძლება განხილული იქნას მაღალი აქტივობის აუტოიმუნურ რეაქციად.

მამაკაცებს, რომლებსაც ასა-ს კონცენტრაცია სისხლში ჰქონდათ <100 მგ/ერთ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღენიშნებოდათ სტატისტიკურად არასარწმუნო მატება სამივე ტიპის იმუნოგლობულინებისა.

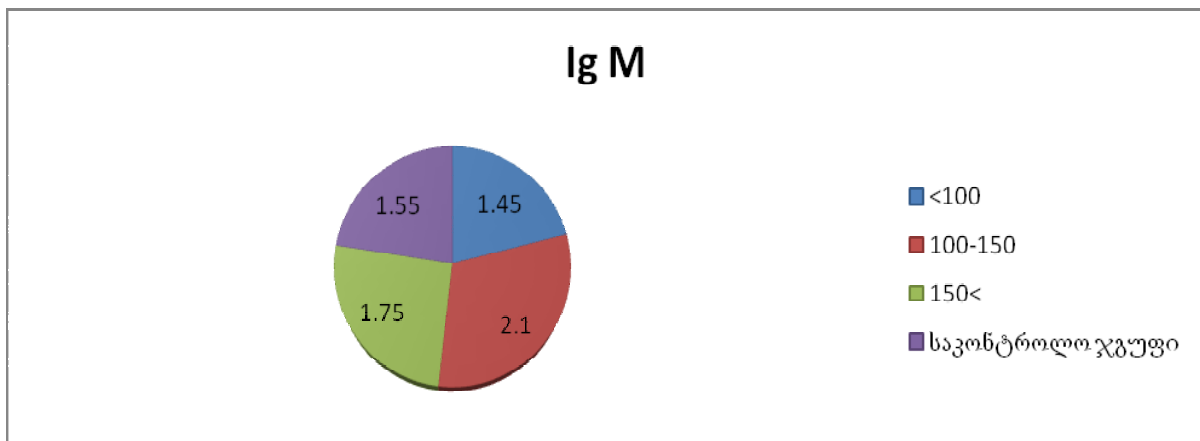
დიაგრამა 6

იმუნოგლობულინ A-ის კონცენტრაცია სხვადასხვა ასა-ის დროს



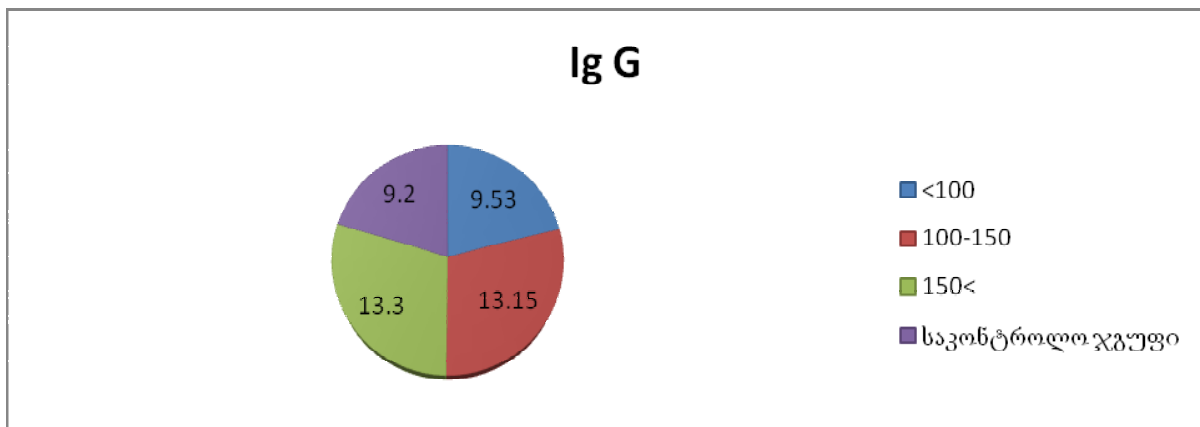
დიაგრამა 7

იმუნოგლობულინ M-ის კონცენტრაცია სხვადასხვა ასა-ის დროს



დიაგრამა 8

იმუნოგლობულინ A-ის კონცენტრაცია სხვადასხვა ასა-ის დროს



ჩვენ შევისწავლეთ ურთიერთკავშირი სხვადასხვა კონცენტრაციის ასა-სა და უჯრედული იმუნიტეტის ზოგიერთ პარამეტრს შორის, კერძოდ შევსწავლეთ ურთიერთდამოკიდებულება ინფერტილურ მამაკაცებში სხვადასხვა ასა-ას კონცენტრაციასა და ლეიკოციტების, ლიმფოციტების, ასევე მისი სუბპოპულაციები: კერძოდ T-ლიმფოციტების (CD3), T-ჰელპერების (CD4), T-სუპრესორ/ციტოტოქსიურების (CD8), ნატურალური კილერების NK (CD16), B-ლიმფოციტების (CD19) შემცველობას შორის სისხლში. შედეგები მოცემულია ცხრილში 7 და დიაგრამებში 9 (ა, ბ).

როგორც ცხრილი 7-დან და დიაგრამებიდან 9(ა, ბ) ჩანს, ასა-ის მქონე ყველა ჯგუფის პაციენტების სისხლში ლეიკოციტების საშუალო მაჩვენებელი მომატებულია.

ამ დროს იგი სარწმუნოდ განსხვავდება საკონტროლო მნიშვნელობისაგან ($P < 0,05$). ასევე ასას-ის მქონე ყველა ჯგუფის პაციენტთა უმრავლესობაში შეიმჩნევა ლიმფოციტების კონცენტრაციის ზრდის ტენდენცია, თუმცა შემჩნეული განსხვავებები არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო.

პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების სხვადასხვა პოპულაციის აბსოლუტური შემადგენლობის ანალიზი გვიჩვენებს T-უჯრედების (CD3+) და ნატურალური კილერების გარკვეულ მომატებას ყველა ასა-იან ჯგუფში მაგრამ არამნიშვნელოვნად, ხოლო T-სუპრესორები/ციტოტოქსიური ლიმფოციტების (CD8+) რაოდენობა მომატებულია სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

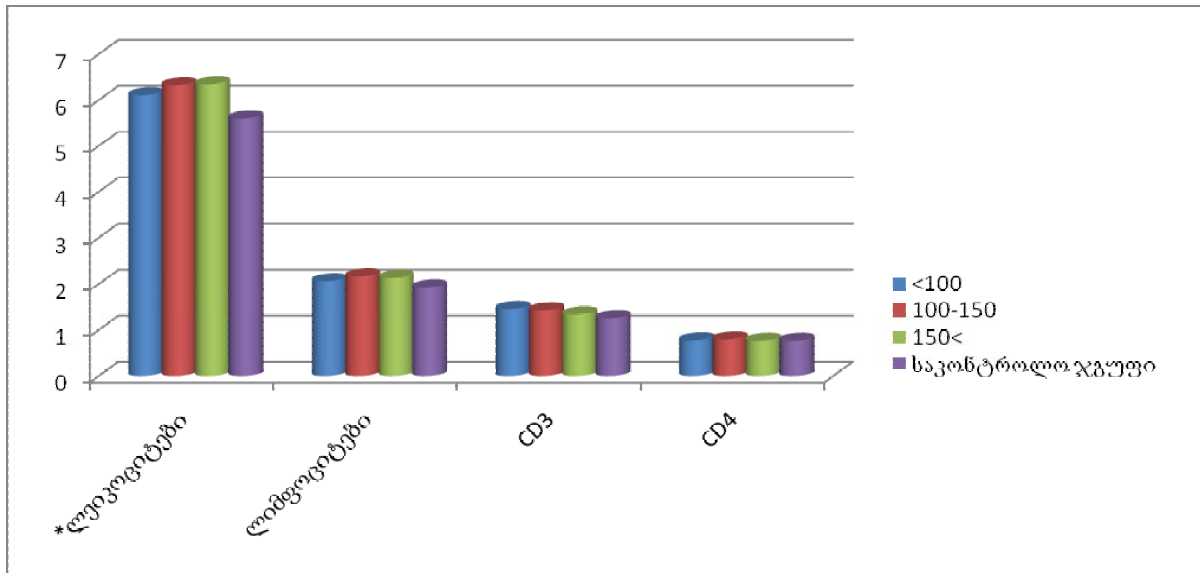
პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების,
ლიმფოციტებისა და მათი პოპულაციების
აბსოლუტური შემცველობა ასა-ს
კონცენტრაციებთან მიმართებაში

მაჩვენებლები (მლნ)	ასა-ის მქონე პაციენტები (ერთ/მლ)			საკონ- ტროლო ჯგუფი n=25
	<100	100-150	> 150 და მეტე	
*ლეიკოციტები	6,11±0,623 (5,4-10,0)	6,32±0,606 (4,3-10,2)	6,34±0,282 (3,6-10,9)	5,60±0,268 (3,5-9,7)
ლიმფოციტები	2,07±0,231 (1,2-2,9)	2,17±0,138 (1,4-3,8)	2,14±0,091 (1,0-3,8)	1,93±0,127 (1,0-3,4)
T-ლიმფოცი- ტები (CD3)	1,46±0,251 (0,53-2,35)	1,43±0,097 (0,83-2,43)	1,34±0,069 (0,59-2,56)	1,26±0,091 (0,55-2,51)
T-ჰელპერები (CD4)	0,78±0,159 (0,26-1,62)	0,80±0,049 (0,53-1,33)	0,77±0,043 (0,24-1,48)	0,77±0,072 (0,28-1,70)
T-სუპრ/ციტოტ. * (CD8)	0,49±0,056 (0,26-0,65)	0,56±0,043 (0,26-0,97)	0,56±0,037 (0,15-1,19)	0,48±0,044 (0,25-1,09)
nk -უჯრედები (CD16)	0,30±0,053 (0,17-0,67)	0,30±0,043 (0,05-0,87)	0,30±0,038 (0,07-1,18)	0,27±0,030 (0,07-1,80)
B-ლიმფო- ციტები (CD19)	0,15±0,032 (0,05-0,32)	0,18±0,026 (0,06-0,53)	0,24±0,029 (0,03-0,58)	0,18±0,020 (0,05-0,58)

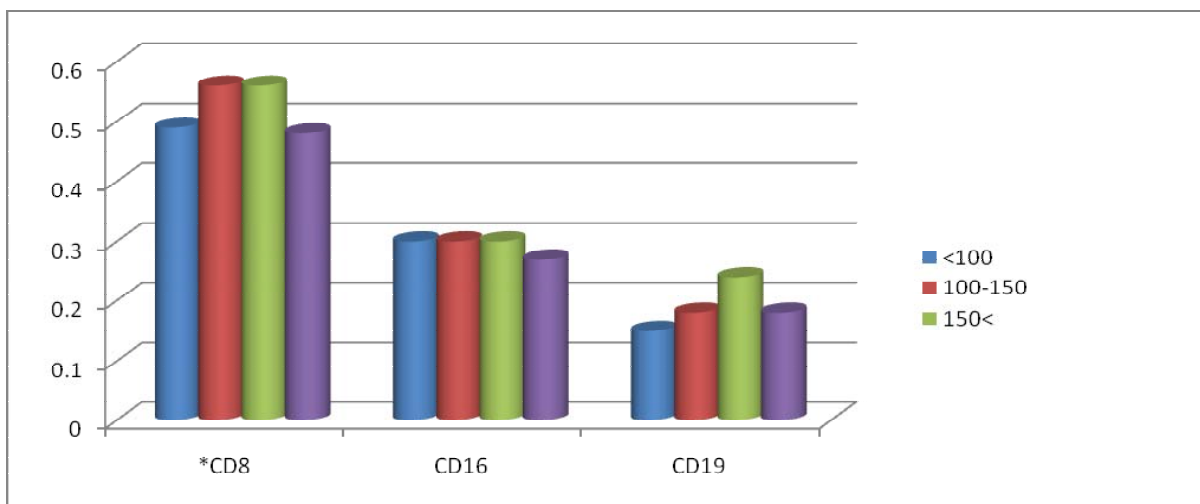
შენიშვნა: – განსხვავება ასა-ის ჯგუფსა და საკონტროლოს შორის სარწმუნოა სიზუსტით *P<0,005 – განსხვავება ასა-ის სხვადასხვა დონის მქონე ჯგუფებს შორის სარწმუნოა სიზუსტით *P<0,005

დიაგრამა 9(ა)

პაციენტების პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების, ლიმფოციტებისა და მათი პოპულაციების აბსოლუტური შემცველობა ასა-ს კონცენტრაციებთან მიმართებაში



დიაგრამა 9(ბ)



შენიშვნა: – განსხვავება ასა-ის ჯგუფსა და საკონტროლოს შორის სარწმუნოა სიზუსტით *P<0,005 – განსხვავება ასა-ის სხვადასხვა დონის მქონე ჯგუფებს შორის სარწმუნოა სიზუსტით *P<0,005

ასა-ის მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში
ლიმფოციტების სხვადასხვა სუბპოპულაციების
შედარებითი შემცველობა ასა-ს კონცენტრაციებთან
მიმართებაში

მაჩვენებლები(%)	ასა-ის მქონე პაციენტები (ერთ/მლ)			საკონ- ტროლო ჯგუფი (n=25)
	<100	100-150	> 150 და მეტი	
T-ლიმფოციტები (CD3)	67,4±5,22	66,9±2,23	62,9±1,46	65,3±1,97
T-ჰელპერები(CD4)	36,7±5,07	37,6±10,31	37,2±1,42	39,7±1,99
*T-სუპრ/ციტოტ. (CD8)	23,1±3,71	26,2±2,44	27,1±2,07	24,6±1,58
NK-უჯრედები (CD16)	14,4±4,08	15,3±3,99	17,6±3,54	13,7±0,08
B-ლიმფოციტები (CD19)	6,9±10,44	8,1±1,14	11,0±1,14	9,5±1,29

შენიშვნა: – განსხვავება ასა-ის ჯგუფსა და საკონტროლოს შორის სარწმუნოა სიზუსტით *P<0,05; – განსხვავება ასა-ის სხვადასხვა დონის მქონე ჯგუფებს შორის სარწმუნოა სიზუსტით *P<0,005

ლიმფოციტების შედარებითი შემცველობის ანალიზი (ცხრილი 8) გვიჩვენებს, რომ ლიმფოციტების რაოდენობის ზრდა ხორციელდება საერთო პოპულაციაში NK-უჯრედებისა და T-სუპრ/ციტოტოქსიური უჯრედების წილის ზრდის ხარჯზე. შეიმჩნევა NK-უჯრედების ზრის ტენდენცია ანტისპერმალური ანტისხეულების კონცენტრაციის მატებასთან შესაბამისად მაგრამ არამნიშვნელოვნად, ხოლო რაც შეეხება T-სუპრ/ციტოტოქსიურ უჯრედებს, მათი მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოა.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნული განპირობებულია იმით, რომ სგგდ და უროგენიტალური ტრაქტის პათოლოგიები სხვადასხვა კონცენტრაციის ასა-ს წარმოქმნის ხარჯზე მნიშვნელოვნად განაპირობებენ სისტემურ დონეზე იმუნური მაჩვენებლების ცვლილებებს, რომლებიც შესაძლოა დამოკიდებულნი არიან აუტოიმუნური პროცესის აქტივობის ხარისხზე. აღნიშნული ცვლილებები შესაძლოა განვიხილოთ როგორც მეორადი იმუნოსუპრესიის ნიშნები.

სპერმატოზოიდების ქცევა ცერვიკალურ შიგთავსში in vitro (კურცროკ-მილერის ცდა)

ჩვენ შევისწავლეთ სხვადასხვა ნიმუშებში სპერმატოზოიდების ქცევა ცერვიკალურ შიგთავსში – in vitro და მიღებული შედეგები გავაანალიზეთ შარდ-სასქესო სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიებთან კავშირში – ეაკულატში ასა-ს სხვადასხვა კონცენტრაციის დროს, სგგდ არსებობის დროს, გენიტალური ორგანოების სხვადასხვა პათოლოგიებთან კავშირში. მიღებული შედეგები მოცემულია ცხრილებში 9, 10, 11.

ცხრილი 9

სპერმატოზოიდების ყოფაქცევა ცერვიკალურ შიგთავსში – in vitro ცდა ასა-ს სხვადასხვა კონცენტრაციის დროს ეაკულატში

in vitro ვარიანტები	ასა-ს შემცველობა ეაკულატში (ერთ/მლ)		
	<100 (51 მამაკაცი)	100 -150 (21 მამაკაცი)	>150 (47 მამაკაცი)
ა	4 (7,8%)	1 (5,1%)	1 (2,6%)
ბ	12 (23,5%)	4 (20,2%)	12 (25,6%)
გ	14 (27,5%)	5 (22,2%)	14 (30,6%)
დ	21 (41,2%)	11 (52,5%)	20 (41,2%)

შენიშვნა: ა) დადებითი კურცროკ-მილერის ცდა; ბ), გ) საექვო შედეგი; დ) უარყოფითი შედეგი.

როგორც ცხრილი 9-დან ირკვევა ეაკულატში ასა-ს შემცველობის ზრდასთან ერთად მნიშვნელოვნად მცირდება იმ პაციენტების რიცხვი, რომელთა სპერმატოზოიდები აღწევენ საშვილოსნოს ყელის შიგთავსში. ასევე პარალელურად მატულობს ე.წ. საექვო ვარიანტები. ასა-ს კონცენტრაციის სამივე ჯგუფში განსაკუთრებით მეტია (40%-ზე მეტი) იმ შემთხვევების რაოდენობა როდესაც სპერმატოზოიდები ვერ ახერხებენ ცერვიკალურ ლორწოში შეღწევას, ე.წ. უარყოფითი რეაქციები.

ცხრილი 10

**სპერმატოზოიდების ქცევა ცერვიკალურ შიგთავსში –
in vitro ცდა სხვადასხვა სგგდ-ს დროს**

სგგდ	in vitro ვარიანტები			
	ა	ბ	გ	დ
Chlamydia trachomatis (n=22)	2 (9,1%)	3 (13,5%)	7 (34,4%)	10 (43,0%)
Ureaplasma urealyticum (n=16)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
Mycoplasma hominis (n=8)	2 (25%)	1 (12,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)
Trichomonas vaginalis (n=12)	3 (25%)	4 (33,4%)	1 (8,2%)	4 (33,4%)
Neisseria gonorrhoeae (n=4)	1(25%)	0 (0 %)	1 (25%)	2 (50%)

მიღებული შედეგები, რომელიც მოცემულია ცხრილში 10 ნათლად იკვეთება, რომ 62 სგგდ-ით დაავადებული მამაკაციდან დადებითი – in vitro ცდა დაუდგინდა მხოლოდ 10 (17%) პაციენტს. Chlamydia trachomatis-ით დაავადებულ მამაკაცებს სხვა სგგდ-ისაგან განსხვავებით კურცროკ-მილერის დადებითი რეაქცია დადგინდა მხოლოდ 2 (9,1%) შემთხვევაში. ხოლო საექვოდ უარყოფითი რეაქციების ჯამური მაჩვენებელი შეადგენს 20 (90,9%)-ს.

**სპერმატოზოიდების ყოფაქცევა ცერვიკალურ
შიგთავსში – in vitro ცდა გენიტალური ორგანოების
სხვადასხვა პათოლოგიების დროს**

პათოლოგიები	in vitro ვარიანტები			
	ა	ბ	გ	დ
პროსტატიტი (n=23)	6 (27,5%)	5 (23%)	0	12 (49,5%)
ვარიკოცელე (n=14)	3 (23,2%)	0	4 (28,6%)	7 (48,2%)

როგორც ზემოთ მოცემული ცხრილი 11-დან ირკვევა, პროსტატიტისა და ვარიკოცელეს დროს მნიშვნელოვანი ცვლილებებია სპერმატოზოიდების მოძრაობის მხრივ ცერვიკალურ შიგთავსში – ამ ორი პათოლოგიის დროს in vitro უარყოფითი შედეგი ჯამში დაფიქსირდა 19 პაციენტში, რაც ამ პათოლოგიების დროს დადებითი ინ ვიტრო ცდებზე ორჯერ მეტია.

კურცროკ-მილერის ცდებზე დაკვირვებამ გვიჩვენა რომ ეაკულატში ლეიკოციტოსპერმია და სპერმატოზოიდების აგლუტინაცია, რომლის ფორმასაც არანაირი მნიშვნელობა არ აქვს, მნიშვნელოვნად განაპირობებენ in vitro ცდის უარყოფით შედეგებს. დადგინდა, რომ სპერმაგლუტინაციის დროს – 33 (58,9%) შემთხვევაში და ლეიკოციტოსპერმიის დროს 26 (34,2%) ცდის დროს მიღებული შედეგი უარყოფითია, რაც განპირობებულია იმით, რომ აგლუტინაციის ნებისმიერი სახე (თავებით, სხეულით, კუდებით ან შერეული) განაპირობებს სპერმატოზოიდების არა წინსვლით, არამედ პათოლოგიურ (ამ შემთხვევებში ადგილზე) მოძრაობას. რაც შეეხება ლეიკოციტოსპერმიას, სპერმატოზოიდების წინსვლითი მოძრაობა მნიშვნელოვნად შეფერხებული იყო, მათთვის ბარიერულ ფუნქციას ასრულებდნენ ლეიკოციტები.

ილ-8 მამაკაცთა აუტოიმუნური უშვილობის პათოგენეზში და მისი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა

ილ-8-ის კვლევა ჩატრდა 248 უშვილო მამაკაცს, როგორც სისხლში, ასევე სპერმაში მათ შორის მამაკაცებს სეგი-ით – 138-ს, ხოლო უგტ-ს პათოლოგიებით-110-ს. ასევე ინტერლეიკინ-8 შესწავლილ იქნა ამავე პაციენტების ეაკულატში სხვადასხვა პათოლოგიებისა და ანტისპერმალური ანტისხეულების სხვადასხვა კონცენტრაციის დროს.

ილ-8-ის ნორმად განისაზღვრა 25 ფერტილური, პრაქტიკულად ჯანმრთელი მამაკაცის კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემი, რომელმაც სისხლის პლაზმაში შეადგინა 40-150-მდე პკგ/მლ, ხოლო ეაკულატში 119-250-მდე პკგ/მლ.

უნაყოფო პაციენტთა ეაკულატში ილ-8-ის კვლევამ აჩვენა, რომ საკვლევ ჯგუფში შესწავლილი მარკერის კონცენტრაცია სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($P=0,00$), თუმცა ასეთი განსხვავება არ იქნა ნანახი სისხლში ($P>0.005$) რაც მიუთითებს უშვილოთა საერთო ჯგუფში (უშვილობის მიზეზის მიუხედავად) ადგილობრივ იმუნურ პასუხზე.

როგორც კვლევებმა გვიჩვენა, გენიტალური ორგანოების პათოლოგიების დროს (ვარიკოცელე, სათესლე გზების ობტურაცია) ილ-8-ის კონცენტრაცია როგორც სისხლში ასევე სპერმაში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფში მიღებული შედეგებისაგან. ამ პათოლოგიების მქონე მამაკაცებში ილ-8- იყო საკონტროლო ჯგუფში განსაზღვრული ილ-8-ს ნორმის ზედა ზღვარზე და საშუალოდ მისი კონცენტრაცია შეადგენდა არაუმეტეს 255 პკგ/მლ-ს. გამონაკლისს წარმოადგენდა ავადმყოფები ქრონიკული პროსტატიტით, რომლებსაც ზემოთ აღნიშნული ციტოკინის კონცენტრაცია ეაკულატში მნიშვნელოვნად აღემატებოდა ფერტილურ ჯგუფში მიღებულ შედეგებს

და მერყეობდა 150-315 პკგ/მლ ფარგლებში. შედეგები ასახულია ცხრილში 12 და დიაგრამა 10.

ცხრილი 12

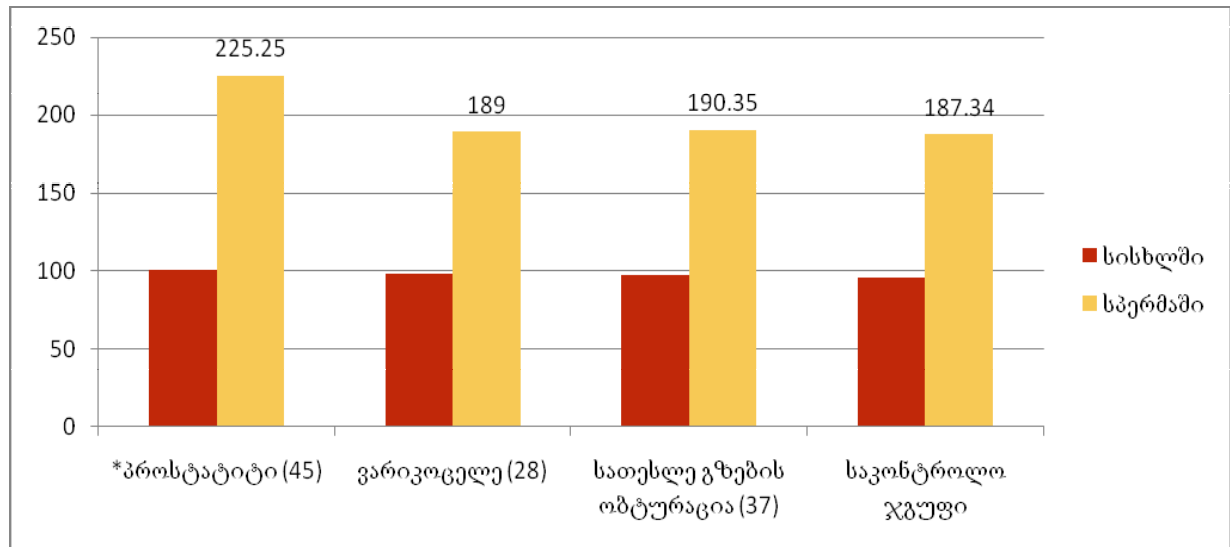
ილ-8-ის კონცენტრაცია სისხლში და ეაკულატში გენიტალური ორგანოების პათოლოგიების დროს

პათოლოგია	ილ-8	
	სისხლში (პკგ/მლ)	სპერმაში (პკგ/მლ)
* პროსტატიტი (n=45)	100.24±19.2	225,25±32.22
ვარიკოცელე (n=28)	98.20±18.1	189±26.55
სათესლე გზების ობტურაცია (n=37)	97.31±19.12	190,35±27.32
საკონტროლო ჯგუფი (n=25)	95.25±18.22	187.34±25.2

* P<0,005 სარწმუნოა როგორც საკონტროლო, ასევე სხვა საკვლევი ჯგუფებთან შედარებით ეაკულატში.

დიაგრამა 10

ილ-8-ის კონცენტრაცია სისხლში და ეაკულატში გენიტალური ორგანოების პათოლოგიების დროს



როგორც ცხრილიდან 12 და დიაგრამიდან 10 ჩანს, განსხვავება ვარიკოცელეს და სათესლე გზების ობტუ-

რაციის დროს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სტატისტიკურად არასარწმუნოა, ხოლო პროსტატიტით დაავადებულთა შედეგები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოა სიზუსტით $P < 0,005$.

სხვადასხვა სგგი-ით დაავადებულ უშვილო მამაკაცებში ილ-8-ის კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ თუმცა ამ ციტოკინის კონცენტრაცია სისხლში განსხვავდებოდა ფერტილური მამაკაცების ილ-8-ის დონისგან და ძირითადად მერყეობდა 50-160 პკგ/მლ-ის ფარგლებში, ეაკულატში კი შეიმჩნეოდა მნიშვნელოვანი ტენდენცია ზრდისკენ 117-285 პკგ/მლ-მდე და ერთეულ შემთხვევებში ქლამიდიით ინფიცირებულ პაციენტების ეაკულატში ილ-8-ის კონცენტრაციამ შეადგინა 299 პკგ/მლ-მდე. მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ იმუნიტეტივის ამ პარამეტრის გამოყენება დიაგნოსტიკური მიზნით ქრონიკულად მიმდინარე სგგდ-ით ინფერტილურ მამაკაცებში საინტერესოა, თუმცა ილ-8 დონის განსხვავება (ჯგუფებში ვარიაბელურობა) და სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობის არარსებობა კავშირში შეიძლება იყოს სქესობრივ გზით გადამდები დაავადებების მიმდინარეობაზე, რადგან სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ვერ იქნა მიღებული. შედეგები მოცემულია ცხრილში 13.

ცხრილი 13

ილ-8-ის კონცენტრაცია სისხლში და ეაკულატში სხვადასხვა სგგდ-ს დროს

სგგდ	ილ 8 (პკგ/მლ)	
	სისხლში	სპერმაში
გონორეა (n=8)	97.25±16.23	196.25±24.22
ქლამიდიოზი (n=48)	100.24±15.25	214.22±28.24
ტრიქომონიაზი (n=26)	96.34±14.24	202.25±21.22
ურაპლაზმოზი (n=37)	97.66±17.91	195.25±26.22
მიკოპლაზმოზი (n=19)	96.24±18.34	204.45±26.42
საკონტროლო ჯგუფი (n=25)	95.25±18.22	187.34±25.2

რაც შეეხება ილ-8-ს კონცენტრაციას ეაკულატის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს, გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება როგორც ჯგუფებს შორის, ასევე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ლეიკოციტოსპერმიის დროს მიღებული საკვლევი იმუნოლოგიური მარკერის შედეგები მერყეობდა 180-315 პკგ/მლ ფარგლებში. ე.ი. ხასიათდებოდა დიდი ვარიაბელურობით და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო ეაკულატში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ასპერმიის დროს ილ-8-ის კონცენტრაცია მაღალია სხვა საკვლევი ჯგუფებთან შედარებით, მაგრამ სტატისტიკურად არასარწმუნოდ. თუმცა ერთეულ შემთხვევებში აღნიშნულ ჯგუფში დაფიქსირდა 370-პკგ/მლ-ის ფარგლებშიც, რომელიც მამაკაცთა უშვილობის ექსპრეტორულ-ობტურაციულ ფორმასთან იყო ასოცირებული.

მიღებული შედეგი მიუთითებს თესლსავალ გზებში ხანგრძლივად მიმდინარე ანთებითი პროცესების არსებობაზე, რის შედეგადაც განვითარდა სპერმის გამომტან გზებში ობტურაციული პროცესები.

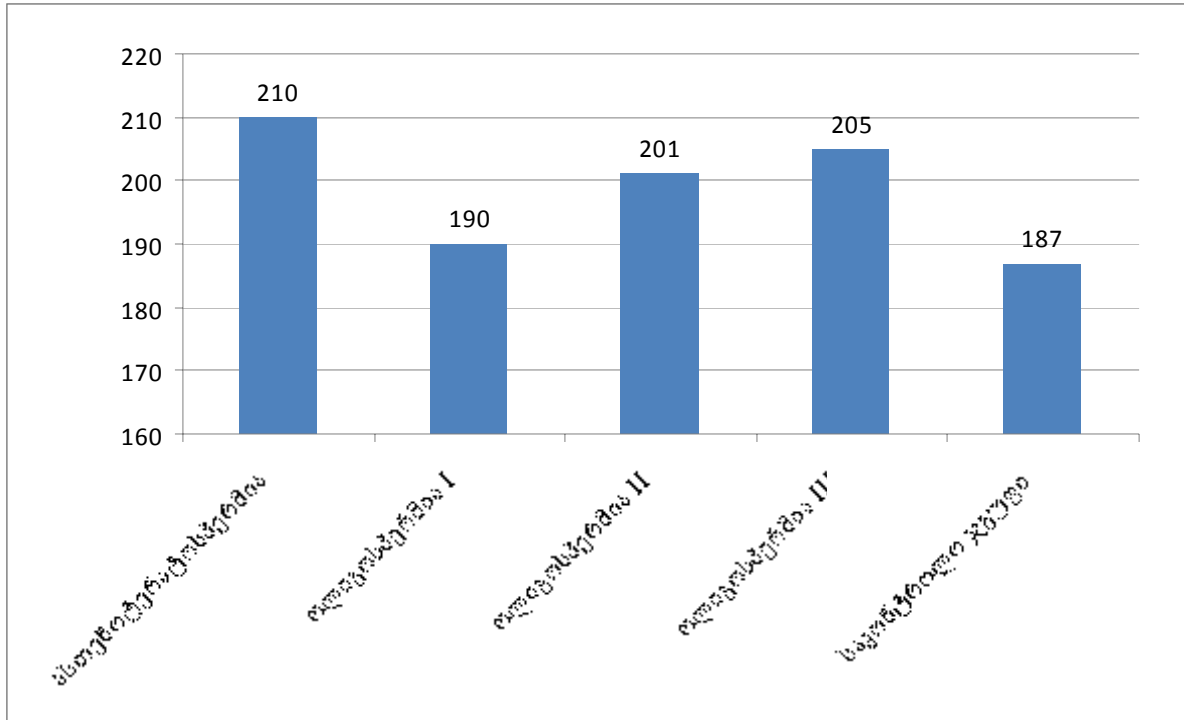
ანუ ეაკულატის სხვადასხვა პათოლოგიების ჯგუფში ილ-8 კონცენტრაცია უშვილო მამაკაცთა სპერმაში სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით.

უშვილობასთან ასოცირებული პათოსპერმიებიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ლეიკოციტოსპერმიის ჯგუფი, სადაც ილ-8-ის კონცენტრაცია სარწმუნოდ განსხვავდება ($<0,005$) საკონტროლოსგან. შედეგები ასახულია ცხრილში 14 და დიაგრამებში 11 (ა, ბ).

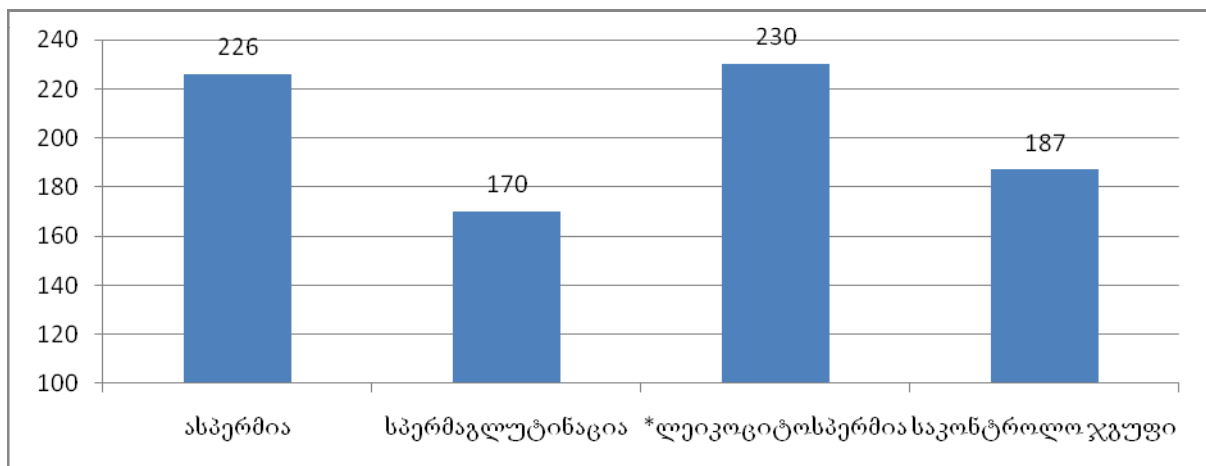
როგორც ცხრილიდან და დიაგრამებიდან ჩანს შეინიშნება სარწმუნო კორელაცია ინტერლეიკინ-8-ის კონცენტრაციასა და სხვადასხვა ხარისხის ოლიგოსპერმიის, ასთენოტერატოსპერმიის, ასპერმიის, ლეიკოციტოსპერმიისა და სპერმაგლუტინაციის ჯგუფებს შორის ერთად საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, $P=0.00$.

დიაგრამა 11(ა)

ილ-8-ის კონცენტრაცია ეაკულატის სხვადასხვა პათოლოგიების დროს



დიაგრამა 11(ბ)



* P<0,005 სარწმუნოა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით

ცხრილი 14

ილ-8-ის კონცენტრაცია ეაკულატის სხვადასხვა
პათოლოგიების დროს

ეაკულატი	ავადმყოფები	ილ-8 კონცენტრაცია ეაკულატში, პკგ/მლ
ასთენოტერატოსპერმია	44	210.25±26.23
ოლიგოზოოსპერმია I	46	190.25±26.5
ოლიგოზოოსპერმია II	42	201,25±25.26
ოლიგოზოოსპერმია III	28	205.24±26.25
ასპერმია	22	226.25±30.22
სპერმაგლუტინაცია	28	170.25±32.22
*ლეიკოციტოსპერმია	38	230.22±31.24
საკონტროლო ჯგუფი	25	187.34±25.2

* P<0,005 sarwmunoa საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით

შემდეგ ეტაპზე შევისწავლეთ ილ-8-ის კონცენტრაცია სპერმაში ასას-ს სხვადასხვა კონცენტრაციის დროს – დაბალი, საშუალო და მაღალი კონცენტრაციების დროს შედეგები მოცემულია ცხრილში 15.

ცხრილი 15

ილ-8-ის კონცენტრაცია სგდ-ს და უგტ-ის
პათოლოგიების დროს ასა-ს სხვადასხვა
მაჩვენებლებით სპერმაში

ასა ერთ/მლ	ილ-8 პკგ/მლ
<100 (n= 129)	201.85±27.22
100-150 (n=49)	204.85±32.24
>150 (n=70)	208.85±28.25
საკონტროლო ჯგუფი (n=25)	187.34±25.2

ცხრილი 15-დან ირკვევა, რომ მიღებული შედეგები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფში ილ-8-ის კონცენტრაციისგან, თუმცა აღინიშნება მისი კონცენტრაციის მატება ანტისპერმალური ანტისხეულების კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად მაგრამ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურ განსხვავებებს აღვილი არ აქვს.

ჩვენს მიერ გამოვლინდა კავშირი ილ-8-ის კონცენტრაციასა და სგეი-ის შორის. ასევე გამოვავლინეთ კორელაცია სპერმატოზოიდების რაოდენობას, მოძრაობის უნარს, სპერმატოზოიდების პათომორფოლოგიური ფორმების, ანტისპერმალური ანტისხეულების სხვადასხვა კონცენტრაციასა და მამაკაცის გენიტალური ტრაქტის სხვადასხვა პათოლოგიებს შორის. მიღებული შედეგების თანახმად ეაკულატში გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ქრონიკული პროსტატიტის, ლეიკოციტოსპერმიისა და ილ-8-ის კონცენტრაციას შორის და უნდა აღვნიშნოთ რომ ინტერლეიკინის მაღალი კონცენტრაცია მჭიდროდ იყო დაკავშირებული ლეიკოციტების რაოდენობასთან ეაკულატში, რაც მიუთითებს ინტერლეიკინ-8-ის ჩართულობაზე ანთებით პროცესებსა და იმუნოლოგიურ უშვილობაში.

დასკვნები

- 1) ეაკულატში არსებული ანთებითი პროცესების მარკერები მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური პლატფორმაა მამაკაცის უშვილობასთან დაკავშირებული რეპროდუქციული სისტემის შეფასებისათვის;
- 2) ჩვენს მიერ შესწავლილი სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციებიდან ანტისპერმალურ ანტისხეულებსა და უშვილობასთან ყველაზე ხშირად ასოცირებულია *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*-და *Mycoplasma hominis*;
- 3) მამაკაცის რეპროდუქციულ სისტემის ორგანოების პათოლოგიებიდან ასა-ს მაღალ ტიტრთან ყველაზე ხშირად ვლინდება თესლგამომტანი გზების ობტურაცია.
- 4) კურცროკ-მილერის უარყოფითი შედეგი (წყვილის უშვილობა) ჩვენს საკვლევ პოპულაციაში ასოცირდებოდა სქესობრივი გზით გადამდებ დაავადებებთან, მამაკაცის გენიტალური ტრაქტის სხვადასხვა პათოლოგიებთან, ანტისპერმალური ანტისხეულების მაღალ ტიტრთან და ილ-8-ის კონცენტრაციის მომატებასთან.
- 5) მამაკაცთა უშვილობა მომატებული ანტისპერმალური ანტისხეულების პირობებში ასოცირებულია სისტემურ დონეზე იმუნოლოგიურ დისრეგულაციასთან, რაც აისახება იმუნოგლობულინების – IgA და IgG მაღალი კონცენტრაციასა და ლომფოციტების პოპულაციურ ჯგუფებში T (CD8+) სარწმუნო მატებასთან.
- 6) ეაკულატში ილ-8-ის მაღალი დონე, სისხლში მისი ზომიერი კონცენტრაციის პირობებში ასახავს შესწავლილი პათოლოგიის დროს ამ ქემოკინის მონაწილეობას იმუნურ პასუხში ლოკალურ დონეზე.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- მამაკაცთა უშვილობის პრევენციისათვის სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების სრულყოფილი დიაგნოსტიკა და მართვა უნდა ითვალისწინებდეს უშვილობის განვითარების პრევენციის მიზნებისათვის ანტისპერმალური ანტისხეულების განსაზღვრას სისხლსა და ეაკულატში, მათ შორის პირებში რომლებმაც ექიმ-ვენეროლოგს მიმართეს რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის მკურნალობის მიზნით (და არა უშვილობის მიზეზით).
- უშვილობის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა ყოველ ინდივიდუალურ შემთხვევაში გულისხმობს/უნდა გულისხმობდეს სპერმომორფოგრამაში ასახული ცვლილებების სიდრმისეულ კვლევას, გამომწვევის (ეტიოლოგიური ფაქტორი) აღმოჩენას, უშვილობის თვალსაზრისით მდგომარეობის სიმძიმის შეფასებას (ასა-ს შესწავლა სისხლში და ეაკულატში), ასევე ეაკულატში გამოხატული ლეიკოციტოსპერმიის პირობებში დამატებითი იმუნოლოგიური კვლევის ჩატარებას.
- ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით და თანამედროვე ლიტერატურული მონაცემებით აუტოიმუნური უშვილობის მაქსიმალური სიზუსტით მოკლე დროში შეფასება უნდა გულისხმობდეს შემდგომი ეტაპის (IVF და ICSI რეკომენდაციების) სწრაფი განხორციელების ტაქტიკას. სხვადასხვა კვლევების მეთოდური განხილვა და მეტაანალიზი მიუთითებს, რომ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების – IVF და ICSI ორივე ფორმა ეაკულატში ასა-ს მქონე უშვილო წყვილებისათვის რჩება როგორც ერთ-ერთი ძირითადი საშუალება და არჩევანი უშვილობის აუტოიმუნური ფორმის პრობლემის მოგვარების დროს.
- ანტისპერმალური ანტისხეულების მაღალი კონცენტრაციის პირობებში კურცროკ-მილერის უარყოფითი

შედგების მიღებისას უნდა გავითვალისწინოთ სქესობრივი პარტნიორის რეპროდუქციულ სისტემაზე პოტენციური ზემოქმედება სპერმის შემადგენლობის ცვლილებისა და სქესობრივი გზით გადამდებ პათოგენთა ტრანსმისიის გამო.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია

- 1) Sh.Tciokadze. Urogenital Chlamydiosis – The Culprit of Male Autoimmune Infertility. *Аллергология и иммунология*, Том 11, № 2, 2010; გვ. 109-111.
- 2) Sh.Tchiokadze, G.Galdava. Some Indices of Immune System and ureaplasma urealyticum in Infertile Male. *South Caucasian Dermatology and Venerology Issue #1(8) 2010* p.71.
- 3) Sh.Tchiokadze. Clinical-laboratory Assesment of male Infertility First Students and Young Scientists (IX Aieti Medical School conference) 2013.
- 4) შ.ჭიოკაძე, გ.გალდავა. შარდ-სასქესო სისტემის ინფექციურ-ანთებითი პათოლოგია და სათესლე სითხის ფერტილური თვისებები. *ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა* № 2, 2011, გვ. 37-39.
- 5) Sh.Tchiokadze, G.Galdava. Analysis of Spreading the sexualiy Transmitted Disorders in Georgia. Sh.Tchiokadze, G.Galdava, G.Durglishvili, O.QvividZe. *Georgian Medical News* No 3(228), p. 55-59; 2014.
- 6) Sh.Tchiokadze, G.Galdava. Humoral Immunity Status in Infertile Men Antisperm Antibodies and Variouspathologies of reproductive organs. *Georgian Medical News* (58-62) No 4(241), 2015.
- 7) Sh.Tchiokadze, G.Galdava. Clinical and Anamnestic Characteristics of Development Of Antisperm immunity in Infertile Men. *Georgian Medical News* no 9(246), p.18-22; 2015.

DAVIT TVILDIANI MEDICAL UNIVERSITY

Copyright reserved

Shorena Tchiokadze

**SOME CHARACTERISTIC FEATURES OF
PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS OF MALE
AUTOIMMUNE INFERTILITY**

THESIS

of Dissertation for the Academic Degree of
PhD in Medicine

Tbilisi
2016

The Ph.D Research was performed at the Davit Tvildiani Medical University, National Center of Dermatology and Venereology and “Golden Fleece XXI Century – Health House”

Research Directors:

Vakhtang Meunargia, MD, PhD, Professor at the Davit Tvildiani Medical University. Department of Microbiology and Immunology

George Galdava, MD, PhD, Professor of Faculty Medicine, Iv.Javakhishvili Tbilisi State University; Director General, National Center of Dermatology and Venereology

Official Experts/Opponents:

Lali Pkhaladze MD, PhD, Clinical Director of Archil Khomasuridze Institute of Reproductology

Nato Durglishvili MD, PhD, Assistant Professor at the Davit Tvildiani Medical University; Dermatovenereologist in National Center of Dermatology and Venereology

Nunu Mitskevich PhD, Associate Professor, Department of Immunology and Microbiology, Faculty of Exact and Natural Sciences, Iv.Javakhishvili Tbilisi State University

The dissertation defence will be held on 9 november 16:00 PM 2016, at the Davit Tvildiani Medical University (2/6 Lubliana St, Tbilisi 0159) Conference Hall on the PhD.

The dissertation could be obtained from the Daphne Hare Medical Library, Davit Tvildiani Medical University.

The thesis will be distributed 25 October 2016.

Scientific Secrerary of the Dissertation Council,
MD, PhD

Tamar Talakvadze

GENERAL DESCRIPTION OF THE STUDY

Relevance of the problem

Current demographic situation in Georgia is quite sharp and represents actual problem. Under heavy economic conditions and unstable living circumstances in Georgia birth rate has decreased to critical edge. While the average annual birth rate in the 80's of the last century was 94 000, nowadays this number has dropped almost to half. In the same period (late 80's) our country experienced total birth rate, matched to the necessary crude population count. Since 1991 this index began to decline and in 2005 it was minimal. In following years it raised again and in 2009 it reached maximum indices for the last period. Bruto (0,910) and Neto (0,887) quotients of population count were raised as well. In 2010, 62 585 live newborns were counted, slightly less than in 2009.

Regarding the fertility data in different countries, as estimated by The World Health Organization (WHO), every seventh couple suffer from infertility.

Pathogenesis of male autoimmune infertility is still not clearly understood. Data about characteristics of systemic and local immune reactions are contradictory. According to recommendations of WHO's experts, issued in the last decades of 20th century, the diagnosis of male immunological infertility (as an original cause) is valid when more than 40% of motile spermatozoa is covered by the antisperm antibodies (ASA), or agglutination of gametes takes place when incubating in not less than 1:32 diluted serum (WHO Manual for the Standardized Investigation Diagnosis and Management of the infertile Male. Published by Cambridge University Press 2000).

Infertility is complex, multifactorial disease and many questions still remain unclear. Diversity of aetiological factors stipulates versatile pathological changes in the body and requires further research. Many couples encounter with the problem of infertility which strongly affect their personal life, social and professional activities, make them feel psychologically deprived. Inferiority complex often becomes the cause of divorces, which also deteriorate demographic situation in our society.

Demographic problems in our country, difficulties in diagnostics of

male infertility, lack of comprehensive understanding of pathological processes – that is an incomplete list of topics which makes our ongoing study very actual, especially, taking into account that the problem of male infertility is not a priority in our country.

It is noteworthy to mention, that based on our research, new necessary diagnostic criteria might be worked out for the detection of causes of infertility.

Goals of the study

- To assess the influence of sexually transmitted infections (STIs), different inflammatory diseases and pathologies of urogenital tract (UGT) on various parameters of male reproductive and immune systems.
- To determine characteristics of process of these diseases.
- To refine diagnostic and preventive measures against male infertility.

Objectives of the study

- Evaluation of the frequency and structure of autoimmune reactions against spermatozoain infertile men with STIs and several pathologies of urogenital tract.
- To reveal the role of these autoimmune reactions in fertility disturbances and specify pathognomonically significant levels (concentrations) of ASA.
- To specify aetiological factors and pathognomonic mechanisms of autoimmune reactions against spermatozoa, the extent of these reactions and potential risk of autoimmune infertility.
- To search the correlation of different levels of ASA with STIs, chronic diseases of UGT and cellular immunity in peripheral blood
- Detection of the levels of Immunoglobulins (Ig) of class A,G,M duringASA, STIs and pathologies of UGT.
- To determine in semen and blood serum of infertile men with STIs and various pathologies of UGT the level of Interleukin -8 (IL-8).
- Evaluation of the role of immunobiological tests in infertile couples during STIs, chronic pathologies of UGT and different levels of ASA.

Scientific novelty of the study

Presentation of systemic approach to the investigation of immunological and other factors of male subfertility and consideration of disorders of male reproductive tract from the aspect of the whole body.

Investigation of the role of inflammatory cytokine IL-8 and its diagnostic importance along with other parameters of immune system in integrated clinical-laboratory investigations and also its involvement in inflammatory processes of male UGT and immunological infertility.

Description of mechanisms of systemic regulations of immunological reactions and their correlation with activity of autoimmune processes and production of ASA.

Detection of the role of inflammatory-infectious processes in male urogenital organs in the destruction of haemato-testicular barrier and development of antisperm antibodies.

Practical significance of the study

In the study the role of autoimmune reactions in male infertility has been established. Also, it has been revealed that high level of ASA in semen and blood serum causes deterioration of qualitative and quantitative parameters of spermogram.

On the basis of the study, methods of combined clinical-laboratory investigations were worked out which are necessary for precise diagnosis of male infertility. Additionally, comprehensive anthropometric data will enable other practitioners in the field of reproductive medicine to assess in low-cost setting the gravity of disease, aetiological factors and adequate schemes of treatment.

Based on our investigations, it is possible to determine preventive measures of male infertility, such as:

- Surgical treatment of early stages of varicocele and cryptorchism
- Choice of minimally traumatic methods during the surgery on pelvic organs
- Early diagnostics and treatment of STIs and inflammatory diseases of male UGT

Approbation of the study

The approbation took place at the joint scientific session of The Department of Dermato-Venerology of David Tvildiani Medical University and The Scientific/Research National Center of Skin and Venereal Diseases (Protocol N 5.09.2016).

The basic theses of the study were reported at:

- The VI National Congress of Allergology and Immunology (Tbilisi, 2010).
- The XXVII School-Conference of Physicians (Tbilisi, 2010).
- The David Tvildiani Medical University 1st International Conference of Students and Young Scientists (Tbilisi, 2013).

On the research topic of the dissertation 7 scientific articles were published, reflecting all the main results of the study. The dissertation corresponds with the requirements of the statement about awarding academic degree.

The volume and structure of the dissertation

The dissertation consists of following parts: introduction, literature review, materials and methods, study results, discussion, conclusions, practical recommendations, bibliography (list of references). The study contains 100 printed pages, illustrated with 18 tables and 11 diagrams. List of references contains 156 articles.

MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY

The study is based on the results of retrospective combined clinical investigations of 496 patients and the analysis of their ambulatory, reproductive cards (including detailed anamnestic data). Patients' age vary from 18 to 45 years. Duration of infertility ranged from 1,5 to 12 years. 47% of patients had already gone unsuccessful course of investigations and treatment in other clinics. Control group was presented with 25 fertile, healthy men without ASA (age 19-40).

Inclusion criteria

1. Men with STIs (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Trichomona vaginalis).

2. Patients with the pathologies of UGT (Prostatitis, varicocele, obstruction of seminal tract without STIs).
3. Patients ≥ 18 of age with infertility duration more than 18 month (without using contraception).

Exclusion criteria

1. Patients with genital infections, such as: syphilis, mycosis, herpes, molluscum contagiosum, as well as, hepatitis, HIV, scabies.
2. Men with heavy extragenital pathologies: decompensation of cardiovascular diseases, pathologies of endocrine system, acute psycho-neurological reactions, etc.

Investigation was carried out on the local and systemic level using following biomaterials: plasma of seminal fluid, content of cervical canal, capillary and venous blood and serum, urethral smear and prostatic secretions.

At the beginning of investigation, in order to make clear some aetiological sides of disease, we emphasized the importance of thoroughly collected detailed anamnestic data, especially underscore the questions, such as: patient's age, some venereal, viral and inflammatory diseases before, the duration of disease, previous investigations and treatment, professional and lifestyle environment, pernicious habits (alcohol, tobacco smoking, narcotics, etc), endocrinological disorders, some hereditary diseases, psychological and physical traumatic events.

Patients were supposed to undergo following investigations:

- Blood count and urinalysis (HUMACAUT 5L and COMBILYZER 13 – producer Human Diagnostics Germany).
- Serological tests for HIV, B and C Hepatitis (by Immunochromatographical method – Standard Diagnostics, producer Korea), test for syphilis (RPR, TPHA tests) by BIO-RAD System.
- Detection of Chlamydial infection with direct immunofluorescence assay (IFA) by Pathfinden Chlamydia Trachomatis Direct Specimen Monoclonal Antybody 4,2ml, with LW Scientific Product LN2100, produced by BIO-RAD, France. Interpretation was made by luminescent microscopy (“Leica”, Germany).
- As a subsidiary method, enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA) by test system of Novatec Immunodiagnostica GmbH, Germany, was used.

- In doubtful cases of STIs verification of diagnosis was implemented by Polymerase chain reaction – PCR System 9700 (Applied Biosystems)
- The level of ASA and IL-8 in blood and semen was investigated by ELISA assay with the IBL-HAMBURG Test System, GERMANY.
- The results of investigations, carried out by ELISA method, was registered by HUMAREADER SINGLE apparatus (Human Diagnostics, Germany).
- Bacteriological investigation of urethral swab with the detection of Ureaplasmosis and sensitiveness of grown cultures to the antibiotics was carried out. To isolate Mycoplasma hominis culture diagnosticum of SANOFIN diagnostic paster (BIO-RAD, France) was used.
- Microscopy of native and gram-stained urethral and prostatic secretions (Nikon, Japan).
- Phenotyping of lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) was carried out by monoclonal antibodies (Sorbent company). Interpretation was made by luminescent microscopy and by Flow cytometer FACSCalibur Analyzer (Becton Dickinson).
- Detection of Ig of class A,M and G, by ELISA (LACHEMA company, Czech republic).
- Physico-chemical, biochemical and morphological investigation of ejaculate was performed by the recommendations of WHO (WHO 1999, 2010).
- Immunobiological tests – behavior of spermatozoa in cervical content (Kurzrok-Miller test).
- Ultrasound investigation of organs of urogenital tract.

Study results were processed with the support of SPSS-12-ANOVA statistical software with dispersive, factor and correlation analysis.

STUDY RESULTS AND DISCUSSION

The majority of investigated patients- 388 (78,23%) were men in their active reproductive years (20-35). See data in the table 1.

Table 1. Patients distribution by age group

Age of patients	Number of patients	
	Quantity	Percentage
18-20	72	14,5
20-25	104	20,9
25-30	124	25,0
30-35	88	17,7
35-40	60	12,1
40-45	48	9,8
Total	496	100,0

Patients distribution by the duration of infertility revealed that, the number of patients with the infertility up to 3, 6 and 8 years was quite high, summing up to 436 (87,9%) men. See table 2.

Table 2. Patients distribution by the duration of infertility

Duration of infertility	Number of patients	
	Quantity	Percentage
1,5 years	36	7,2%
3 years	136	27,4%
6 years	156	31,4%
8 years	108	21,8%
10 years	40	8,1%
12 years	20	4,1%
Total	496	100,0

Neither of men from the research group has normal spermogram. The most frequently, in 64,5% (320 men) of cases, in ejaculate it was observed disturbances of sperm motility and quantity, which were expressed in the diagnosis of asthenoterato- and oligozoospermia. In 44 patients aspermia was detected, which may be due to the obstruction of ejaculatory duct. Abovementioned data are presented in table 3.

Table 3. Parameters of ejaculates of investigated patients

Types of ejaculate	Patients	
	N	%
Astenoteratospermia	88	17,8%
Oligozoospermia I	92	18,5%
Oligozoospermia II	84	16,9%
Oligozoospermia III	56	11,3%
Aspermia	44	8,9%
Spermagglutination	56	11,3%
Leukocytospermia	76	15,3%
Total	496	100%

As it was revealed in our study, the most prevailed infection was Chlamydial infection with its characteristic scarce clinical manifestation, and as a result of this delayed visit to the clinic. The latter was the main reason, that almost all cases were chronic infectious processes.

As a result of complex clinical-laboratory investigations, we have found out that 276 men (55,4%) from the research group (496) have STIs, and the rest of them – 220 men have different pathologies of UGT. See data in tables 4, 5.

Table 4. Detected sexually transmitted infections (STIs)

STI	Number of patients	
	Quantity	Percentage
Chlamydia trachomatis	96	34,9
Ureaplasma urealyticum	74	26,6
Mycoplasma hominis	38	13,8
Trichomonas vaginalis	52	18,5
Neisseria gonorrhoeae	16	6,2

Table 5. Occurrence of different pathologies of urogenital tract (UGT)

UGT	Number of patients	
	Quantity	Percentage
Prostatitis	90	41.1
Varicocele	56	25.3
Seminal tract obstruction	74	33.6
Total	220	100

From the table 4, 5 it is clear that the most frequently prevailed pathologies were chronic prostatitis and seminal tract obstruction.

As a criteria for the detection of high risk group patients for the antisperm immunity development, we consider factors such as: age, heredity, pattern of sexual development, STIs, extragenital pathologies, endocrinopathies, diabetes, systemic autoimmune diseases, allergy, tuberculosis.

Taking into account abovementioned criteria and based on the collected detailed anamnestic data we evaluate and analyze characteristics of clinical course of diseases. First of all, infertile men with ASA were grouped by the length of infertility. Data are presented in Diagram 1.

The diagram 1 shows clearly that number of patients who suffer from infertility 1,5 to 8 years, is quite high and it sums up to 436 men (87,9%). A tendency of increasing of ASA concentration along with the increased duration of diseases was observed in both blood and semen. However, there was no statistically significant difference between the groups, consequently, the impact of infertility duration factor on the development of antisperm immunity is not reliable.

On the next stage, we grouped infertile men by age. Data see in the diagram 2.

As the diagram 2 shows, there is a tendency of increasing average levels of ASA along with the increasing age (in blood and in ejaculate). However, similarly to the infertility duration impact on ASA immunity, there was no statistical difference between the groups, which failed to show link between the age and induction of antisperm immunity.

Diagram 1. The link between the length of infertility and ASA concentrations among infertile men

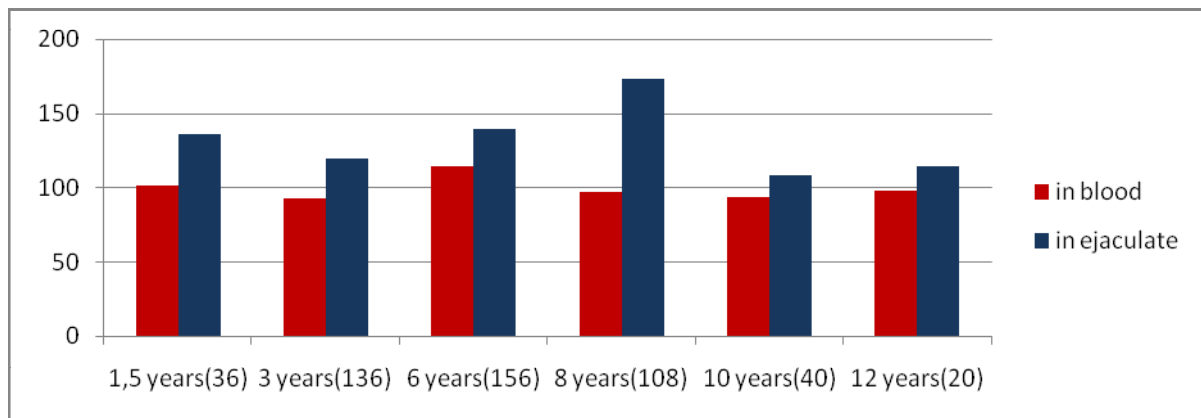
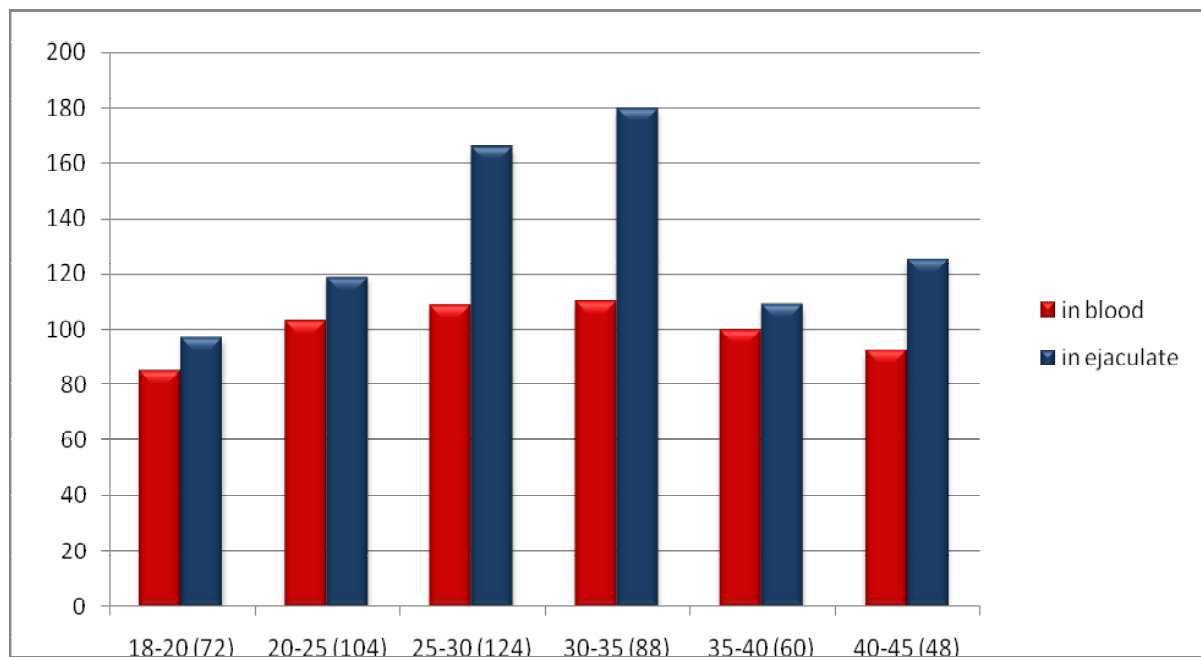


Diagram 2. Distribution of infertile men by age with ASA concentrations respectively



Anamnestic data and detailed anthropometric investigations revealed that in all patients with ASA sexual development and function were consistent with the age norm.

The vast majority of patients indicated on the infectious and other inflammatory diseases in their past history, beginning since the childhood. It was found that 8% of investigated men had in their

childhood parotitis, 13% and 22% – scarlet fever and measles respectively and every 3rd patient had chicken pox.

Concomitant autoimmune diseases were found in 8% of cases, among them: bronchial asthma in 4%, psoriasis in 1%, diabetes type 1- in 1%.

In regard with the job hazard, anamnestic data revealed that less than 5% of investigated men in the past had exposure hazard to harmful chemicals (dye agents, organic solvents), ultrahigh frequency radiation, laser and x-ray.

On the first stage of investigation we categorized ASA of 496 patients as low (<100 U/ml), medium (100-150 U/ml) and high (>150 U/ml) concentrations respectively in STIs and UGT-pathologies groups (Diagram 3).

The diagram 3 shows that in blood concentrations of ASA in low (<100 U/ml), medium (100-150 U/ml) and high (>150 U/ml) levels were found in 258, 98 and 140 men respectively. In semen the distribution of abovementioned levels of ASA was as follow: 160, 98, 238 men.

On the next stage we searched the role of STIs and various pathologies of UGT in the pathogenesis of ASA, in general, as well as in low, medium and high degree antisperm immunity.

It was found that Chlamydia trachomatis infection (96 men) causes the development of higher degree of antisperm immunity in comparison with other STIs. These patients have the highest concentrations of ASA in both: in serum – $155,0 \pm 7,26$ U/ml and in semen $198,7 \pm 5,81$ U/ml.

Similar results were found in patients with Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections. It is noteworthy to mention that, men with Ureaplasma urealyticum were grouped together by medium level of ASA: 11 men (15,1%).

In the case of Trichomona vaginalis and Neisseria gonorrhoea infections the development of ASA is not statistically reliable. These patients were gathered in group with low antisperm immunity, despite the fact that concentrations of ASA in both, blood and semen were higher than normal indices. Diagram 4 reflects these data.

Diagram 3. Different levels of ASA in blood and semen among STIs and pathologies of UGT

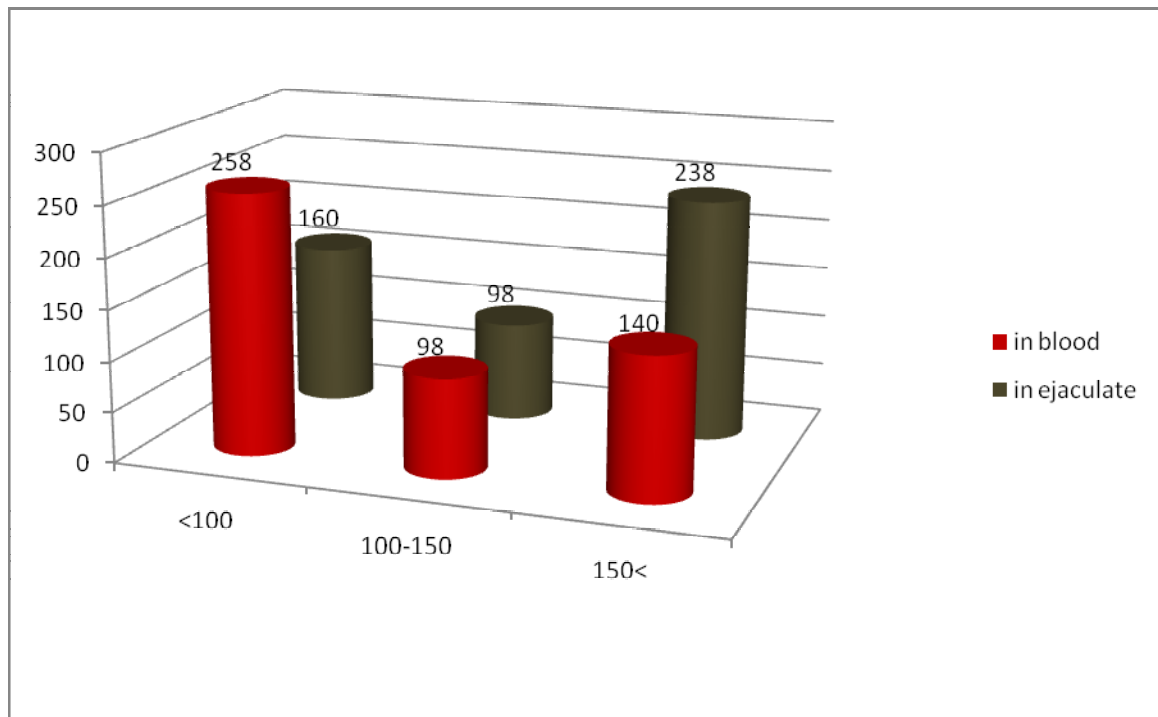
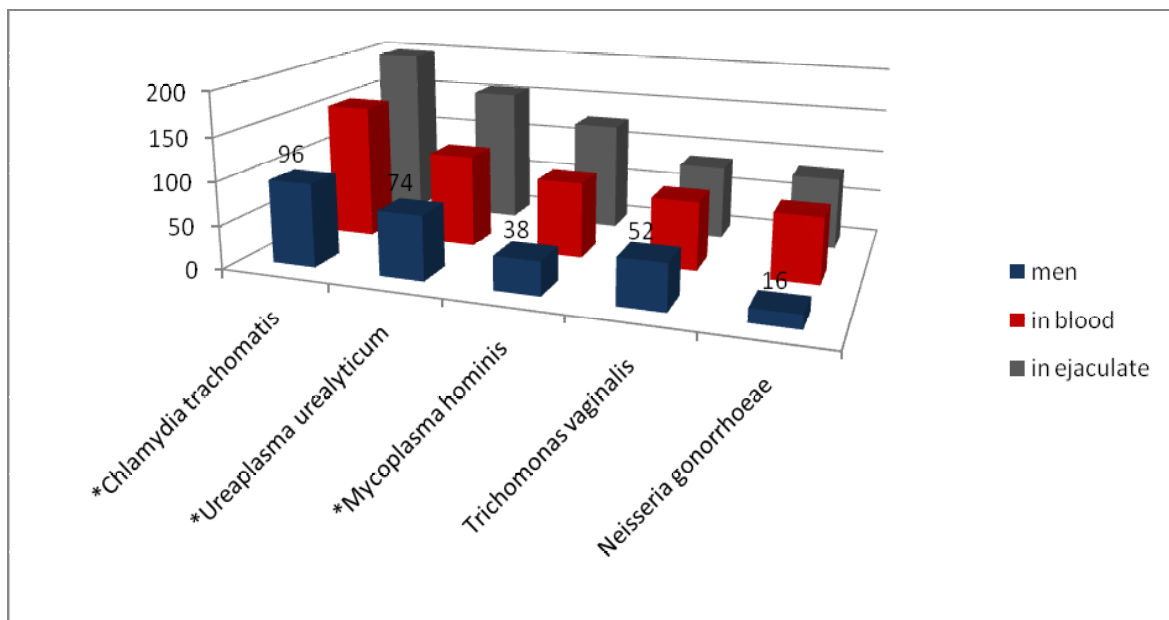


Diagram 4. STIs and their corresponding ASA concentrations

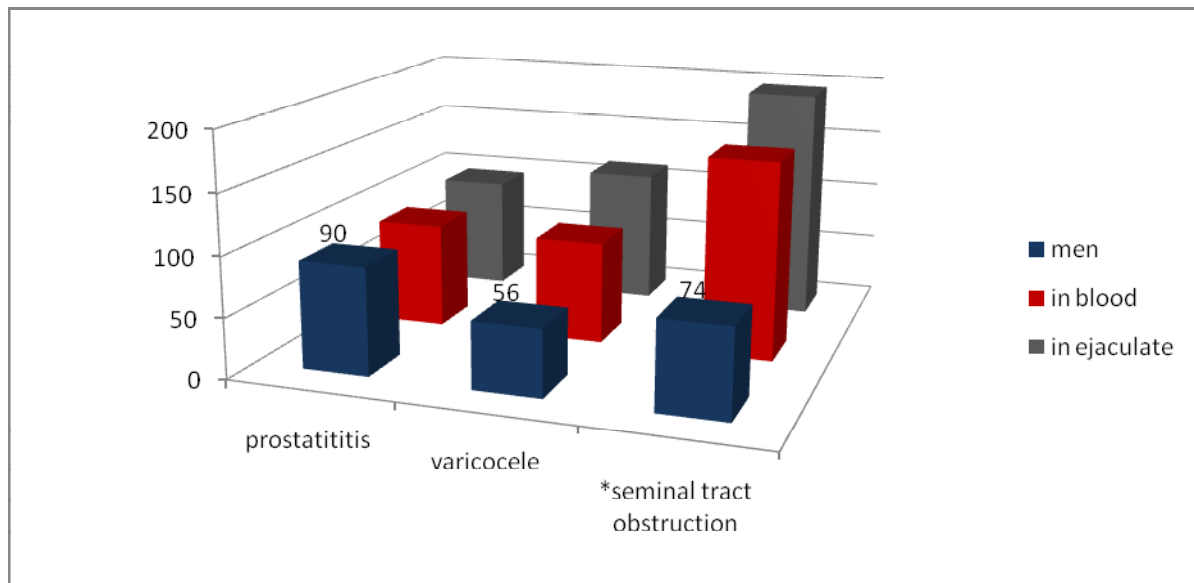


$p < 0,005$ is reliable in comparison with *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* groups.

One of the objectives of our study was to detect the link between

the development of ASA and various pathologies of UGT. Our findings are presented in diagram 5.

Diagram 5. Different pathologies of UGT and ASA



$p < 0,005$ is reliable comparably to the groups of men with prostatitis and varicocele.

From diagram 5 it is noteworthy the increase of ASA during the obstruction of seminal tract- up to $165,7 \pm 5,54$ in blood and up to $196,1 \pm 7,4$ in ejaculate. The increase of ASA during prostatitis and varicocele is not significant.

Conducted investigations revealed the following trends of increasing ASA:

- elevation of ASA along with the advancing age and duration of disease, however there was no statistical difference between groups, which indicate unreliability of age factor on the development of antisperm immunity.
- the highest concentrations of ASA was found in Chlamydia trachomatis group comparably to other STIs
- similar results were found in Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis groups
- the correlation between Trichomona vaginalis and Neisseria gonorrhoea infections and the development of ASA is not reliable statistically, though concentrations of ASA are higher than normal indicis

- the main role in the production of ASA play the pathologies associated with Vas deferens. In these cases the significant increase of ASA both in blood and in ejaculate was noticed.

Autoimmune reactions against spermatozoa and the state of some parameters of humoral and cellular immunity

Various disorders and dysfunctions of immune system play the main role in the generation of autoimmune reactions. However, the data in men about correlations between the different concentrations of ASA and the state of systems of macrophages and granulocytes, as well as the data about the quantity and ratio between different populations of lymphocytes are very scanty and contradictory. There are no available data about the reactions of interferons' system and the characteristic features of immune reactions in response to foreign antigens and infectious agents in men with the immunological factor of infertility. Also, it is not established yet the link between the ASA tests data and separate parameters of Immune system.

The assessment of humoral and cellular immunity

In order to assess the humoral immunity, we carried out the investigations of Ig of class A, M and G in men with different levels of ASA. The results are given in table 6 and in diagrams 6, 7, 8.

Table 6. The concentrations of Ig in different levels of ASA in blood

Ig (g/l)	ASA, U/ml			Control group (n=25)
	<100 (n=258)	100-150 (n=98)	>150 (n=140)	
Ig A	1,60+3,05	*2,75+4,59	*2,95+3,20	1,5+0,25
Ig M	1,45+0,06	2,10+1,78	1,75+1,14	1,55+0,08
Ig G	9,53+2,98	*13,15+5,01	*13,30+4,89	9,2+0,4

p<0,005 is reliable in comparison with control group.

Diagram 6. The concentration of IgA in different levels of ASA

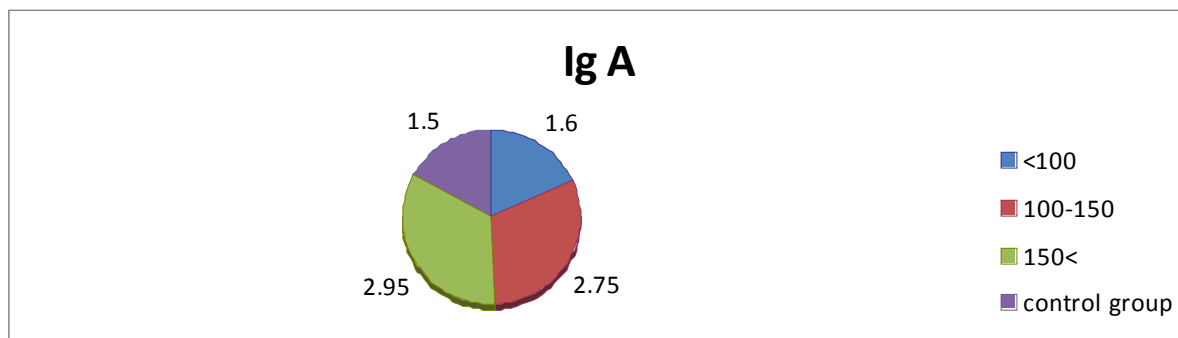


Diagram 7. The concentration of Ig M in different levels of ASA

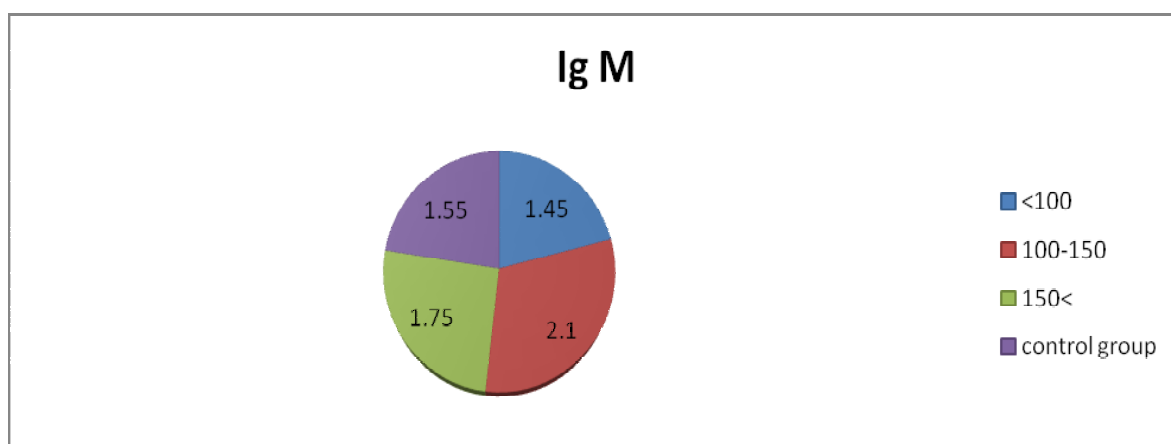
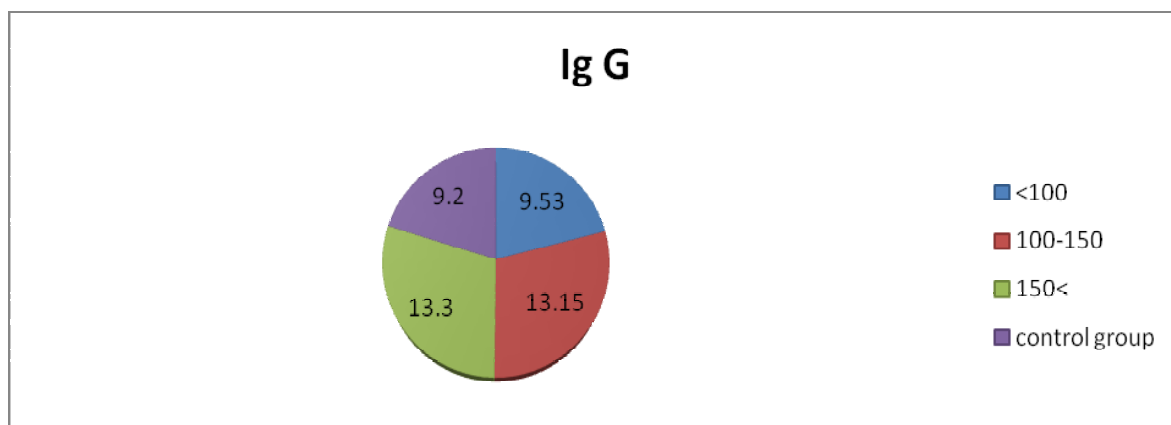


Diagram 8. The concentration of Ig G in different levels of ASA



From the table 6 and diagrams 6, 7, 8 it becomes evident that, patients who have in blood high (>150 U/ml) and medium (100-150

U/ml) levels of ASA, have statistically reliable ($p=0,001$) high indices of Ig A and G in comparison with the control group. Also, there was noticed the tendency of increasing the level of Ig M comparably to control. Obtained results could be considered as high activity of autoimmune reactions.

Patients with low levels of ASA in blood (<100 U/ml) have statistically unreliable increase of all of three Igs.

We have investigated the correlation of various concentrations of ASA with some parameters of cellular immunity (in infertile men), particularly with the levels of: leucocytes, different subtypes of lymphocytes (CD3, T helpers (CD4), T suppressor/cytotoxic CD8, Natural killers-NK cells (CD16), B lymphocytes (CD19). The results are given in table 7, and in diagrams 9, a,b.

Table 7. Absolute levels of leucocytes, lymphocytes and their populations in peripheral blood in regard with the concentrations of ASA

Indicators (mln)	ASA, U/ml			Control group n=25
	<100	100-150	> 150	
*Leucocytes	6,11±0,623 (5,4-10,0)	6,32±0,606 (4,3-10,2)	6,34±0,282 (3,6-10,9)	5,60±0,268 (3,5-9,7)
Lymphocytes	2,07±0,231 (1,2-2,9)	2,17±0,138 (1,4-3,8)	2,14±0,091 (1,0-3,8)	1,93±0,127 (1,0-3,4)
T-Lympho- cytes (CD3)	1,46±0,251 (0,53-2,35)	1,43±0,097 (0,83-2,43)	1,34±0,069 (0,59-2,56)	1,26±0,091 (0,55-2,51)
T-helper cell (CD4)	0,78±0,159 (0,26-1,62)	0,80±0,049 (0,53-1,33)	0,77±0,043 (0,24-1,48)	0,77±0,072 (0,28-1,70)
T-supr/cyto- tox.cell * (CD8)	0,49±0,056 (0,26-0,65)	0,56±0,043 (0,26-0,97)	0,56±0,037 (0,15-1,19)	0,48±0,044 (0,25-1,09)
nkN-cell (CD16)	0,30±0,053 (0,17-0,67)	0,30±0,043 (0,05-0,87)	0,30±0,038 (0,07-1,18)	0,27±0,030 (0,07-1,80)
B-Lympho- cytes (CD19)	0,15±0,032 (0,05-0,32)	0,18±0,026 (0,06-0,53)	0,24±0,029 (0,03-0,58)	0,18±0,020 (0,05-0,58)

Note: The disparity between ASA and control groups is reliable with the accuracy $p<0,005$. The disparity among the groups with different levels of ASA is reliable with the accuracy of $p<0,005$.

Diagram 9a,b. Absolute content of leucocytes, lymphocytes and their subtypes in peripheral blood of patients regarding the 9a

Diagram 9a

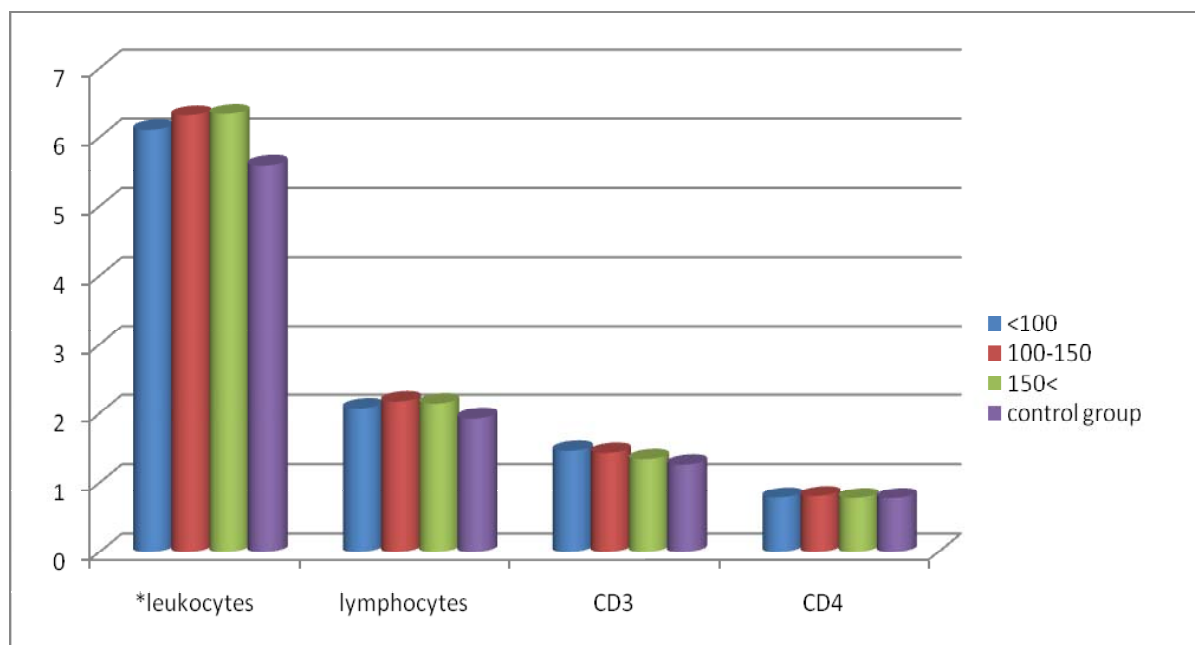
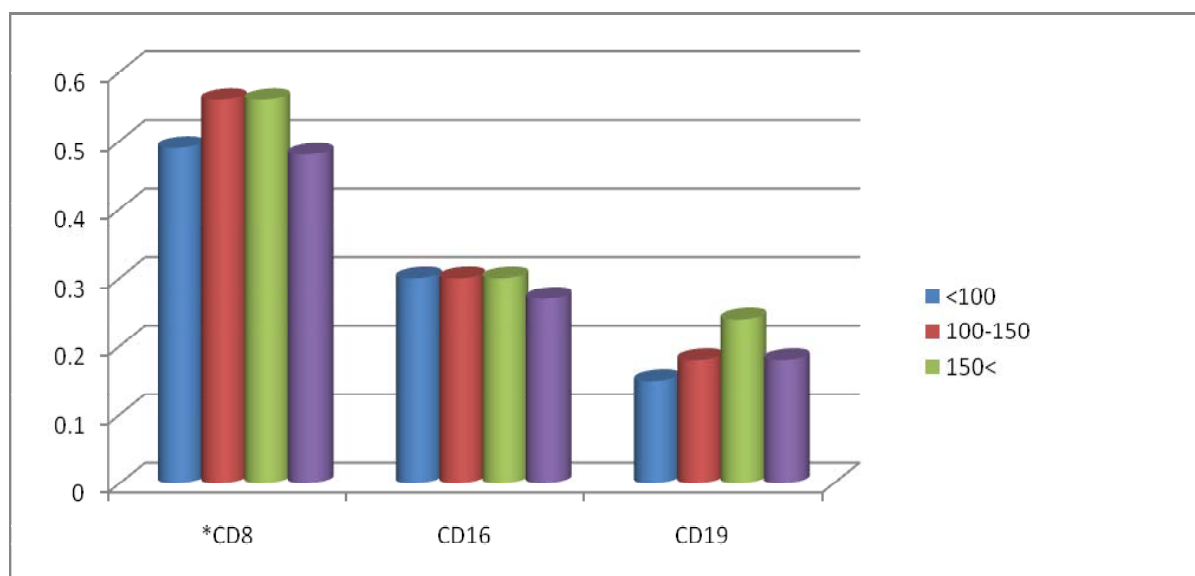


Diagram 9b



Note: The disparity between ASA and control groups is reliable with the accuracy $p < 0,005$. The disparity among the groups with different levels of ASA is reliable with the accuracy of $p < 0,005$.

From the table 7 and diagrams 9a and 9b becomes evident that, in the blood of patients from all groups with increased ASA, the average number of leucocytes is elevated and it is reliably different from control values ($p < 0,05$). Also, in majority of patients of all ASA groups the tendency of increasing lymphocyte concentrations was noticed. However, these differences are not statistically reliable. The analysis of total count of different populations of lymphocytes in peripheral blood has revealed: insignificant increase of T cells (CD3+) and NK cells in all ASA group, whereas the number of T-suppressors/cytotoxic lymphocytes (CD8+) is raised statistically reliably.

Table 8. Comparative content of different subtypes of lymphocytes in peripheral blood of patients with distinct levels of ASA

Indicators	ASA, U/ml			Control group (n=25)
	<100	100-150	> 150	
T-lymphocytes(CD3)	67,4±5,22	66,9±2,23	62,9±1,46	65,3±1,97
T-helper cell(CD4)	36,7±5,07	37,6±10,31	37,2±1,42	39,7±1,99
*T-supr/cyto-tox.cell(CD8)	23,1±3,71	26,2±2,44	27,1±2,07	24,6±1,58
nk-cell(CD16)	14,4±4,08	15,3±3,99	17,6±3,54	13,7±0,08
B-lymphocytes(CD19)	6,9±10,44	8,1±1,14	11,0±1,14	9,5±1,29

Note: the difference between ASA groups and controls is reliable with the accuracy $p < 0,05$; The difference among the groups with distinct levels of ASA is reliable with the accuracy $p < 0,005$.

The analysis of comparable content of lymphocytes shows (table 8) that mainly the growth of portions of NK cells and T suppressors/cytotoxic cells from the general population contribute to the increase of lymphocyte's number. Here we noticed the tendency of rise of NK cells along with the increase of ASA concentrations, but insignificantly. Regarding T suppressor/cytotoxic cells their rise comparably to control group is statistically reliable.

Taking into account all abovementioned, we can state that STIs and different pathologies of UGT through the production of different concentrations of ASA, significantly stipulate systemic changes of

immune parameters, which might be dependent on the extent of activity of autoimmune reactions. These changes might be considered as markers of secondary immunosuppression.

The behavior of spermatozoa in vitro in cervical content (The test of Kurzrock-Miller)

We examined in vitro the behavior of spermatozoa of different samples of semen in cervical content and analyzed obtained results in association with various concentrations of ASA, with STIs and different pathologies of Urogenital tract. Obtained data are presented in tables 9.10.11.

Table 9. The behavior of spermatozoa in vitro in cervical content during various concentration of ASA in ejaculate

Invitro variants	concentration of ASA in ejaculate (U/ml)		
	<100 (51man)	100 -150 (21man)	>150 (47man)
AA	4 (7,8%)	1 (5,1%)	1 (2,6%)
BB	12 (23,5%)	4 (20,2%)	12 (25,6%)
C	14 (27,5%)	5 (22,2%)	14 (30,6%)
D	21 (41,2%)	11 (52,5%)	20 (41,2%)

Note: A – positive Kurzrok-Miller test. B&C – doubtful test, D – negative test.

From table 9 it is evident that, along with the increase of ASA concentration the number of patients whose spermatozoa penetrate the cervical mucus and move freely decreases. In all 3 groups of different ASA content the most frequently (in 40%) occurs negative reactions – i.e. when spermatozoa failed to penetrate the cervical mucus. In parallel, the number of doubtful cases is decreased.

From table 10 it is clear that, among 62 men with STIs only 10 (17%) has positive in vitro test. In case of Chlamydia trachomatis infection, in comparison with other STIs, positive Kurzrock-Miller was positive only in 2 (9,1%) case. The summary index of doubtful reactions was 20 (90,9%).

Table 10. The behavior of spermatozoa -in vitro in cervical content during different STIs

STI	in vitro			
	A	B	C	D
Chlamydia trachomatis (n=22)	2 (9,1%)	3 (13,5%)	7 (34,4%)	10 (43,0%)
Ureaplasma urealyticum (n=16)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
Mycoplasma hominis (n=8)	2 (25%)	1 (12,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)
Trichomonas vaginalis (n=12)	3 (25%)	4 (33,4%)	1 (8,2%)	4 (33,4%)
Neisseria gonorrhoeae (n=4)	1(25%)	0 (0 %)	1 (25%)	2 (50%)

Table 11. The behavior of spermatozoa in vitro in cervical content during different pathologies of UGT

UGT	in vitro variants			
	A	B	C	D
Prostatitis (n=23)	6 (27,5%)	5 (23%)	0	12 (49,5%)
Varicocele (n=14)	3 (23,2%)	0	4 (28,6%)	7 (48,2%)

Figures from the table 11, shows that during prostatitis and varicocele there are significant changes in motility abilities of spermatozoa in cervical mucus. In vitro negative test in both pathologies together were found in 19 patients, that is twice as much as positive tests.

Evaluating Kurzrock-Miller tests, we found out that leucocytospermia and spermagglutination contribute significantly to the negativeness of tests- respectively in 26 (34,2%) and 33 (58,9%) cases. Any form of spermagglutination (head-to-head, head-to-tail etc.) stipulates pathological movement of spermatozoa (non-

progressive, circular) instead of active linear, forward movement. In case of leucocytospermia active forward movement of spermatozoa was hampered by the barrier of leucocyte cells.

The role of IL-8 in pathogenesis of male autoimmune infertility and its diagnostic value

We examined IL-8 in 248 infertile men both in sperm and in blood. Among them in 138 men with STIs and in 110 men with various pathologies of UGT. We investigated also IL-8 in ejaculate of the abovementioned groups of men during various pathologies and different concentrations of ASA.

The normal range of IL-8 was defined from the results of investigations of 25 practically healthy, fertile men and it was 40-150 pg/ml in blood serum and 119-250 pg/ml in ejaculate.

In ejaculate of infertile patients from research group the concentration of IL-8 was reliably higher than in control group ($p=0,00$), though this disparity was not found in blood ($p>0,005$). This fact indicates on local immune response in the whole group of infertile men.

As investigations revealed, during pathologies of UGT the concentration of IL-8, both in blood and in semen, was not statistically reliably different from the data of control group. The average concentration of IL-8 in research group was about 255 pg/ml, similar to the upper normal range of control group. The exception were patients with chronic prostatitis. In the ejaculate of men from this group the concentration of abovementioned cytokine was significantly higher than in control group: 150-315 pg/ml. These data are presented in table 12 and diagram 10.

As from table 12 and diagram 10 is evident, the disparity between research group (seminal duct obstruction and varicocele) in comparison with the control group is statistically unreliable, whereas data from prostatitis group comparably to control is reliable with the accuracy $p<0,005$.

Examination of IL-8 in infertile men with various STIs showed that, the concentration of IL-8 in blood was different to the level of abovementioned cytokine in blood of healthy men, ranged from 50 to 160 pg/ml. In ejaculate the tendency of increase up to 117-285 pg/ml

was noticed. In separate cases in ejaculate of patients with Chlamydia trachomatis infection the level of IL-8 was 299 pg/ml. Obtained data indicate that, the use of this parameter of immunity would be interesting in infertile men with chronic STIs. However, the variability of the level of IL-8 in groups and no statistically reliable difference, might be associated with the characteristic course of STIs. Obtained data are presented in table 13.

Table 12. The concentration of IL-8 in blood and in ejaculate during the pathologies of UGT

UGT	IL-8	
	in blood (pg/ml)	in ejaculate (pg/ml)
* Prostatitis (n=45)	100.24±19.2	225,25±32.22
Varicocele (n=28)	98.20±18.1	189±26.55
Seminal tract obstruction (n=37)	97.31±19.12	190,35±27.32
Control group (n=25)	95.25±18.22	187.34±25.2

$p < 0,005$ is reliable comparably to the control group as well as to other research groups in ejaculate.

Diagram 10. The concentration of IL-8 in blood and in ejaculate during the pathologies of UGT

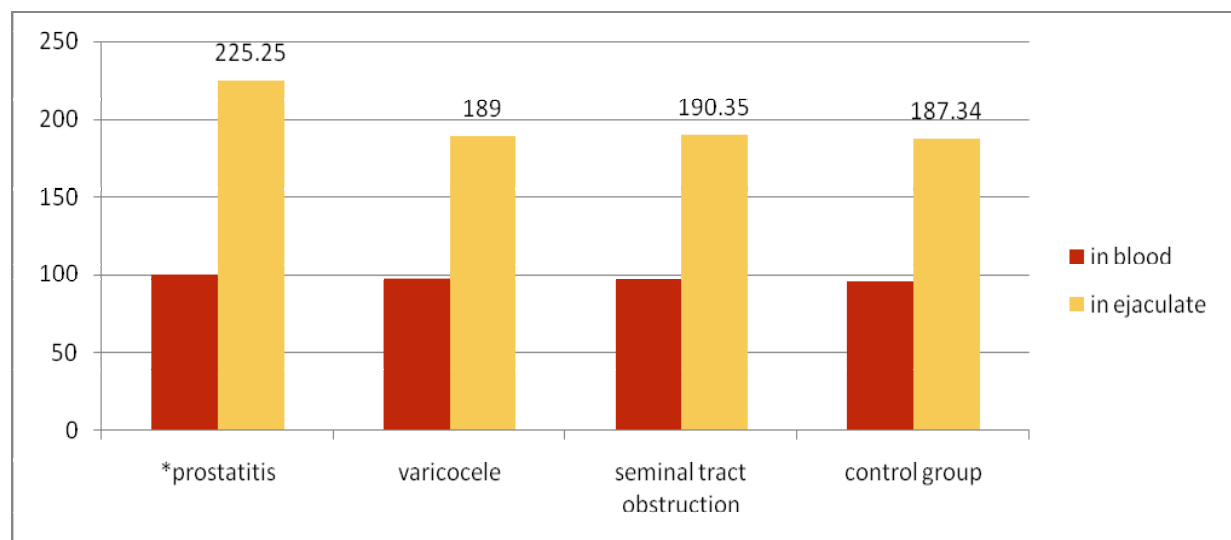


Table 13. The concentration of IL-8 in blood and ejaculate during various STIs

STI	IL-8 (pg/ml)	
	in blood	in ejaculate
Neisseria gonorrhoeae (n=8)	97.25±16.23	196.25±24.22
Chlamydia trachomatis E (n=48)	100.24±15.25	214.22±28.24
Trichomonas vaginalis (n=26)	96.34±14.24	202.25±21.22
Ureaplasma urealyticum (n=37)	97.66±17.91	195.25±26.22
Mycoplasma hominis (n=19)	96.24±18.34	204.45±26.42
Control group (n=25)	95.25±18.22	187.34±25.2

We have examined the level of IL-8 in different pathologies of ejaculate. The significant disparity was found between groups, as well as, in comparison with control group.

During leucocytospermia the level of our search immunological marker varied in wide range, about 180-315 pg/ml and was statistically reliably high in comparison with control group.

Table 14. The concentration of IL-8 during different pathologies of ejaculate

Types of ejaculate	Number of patients	The concentration of IL-8, pg/ml
Astenoteratospermia	44	210.25±26.23
Oligozoospermia I	46	190.25±26.5
Oligozoospermia II	42	201,25±25.26
Oligozoospermia III	28	205.24±26.25
Aspermia	22	226.25±30.22
Spermaglutination	28	170.25±32.22
*Leukocytospermia	38	230.22±31.24
Control group	25	187.34±25.2

p<0,005 is reliable in comparison with the control group.

The concentration of IL-8 in different pathologies of ejaculate

Diagram 11a

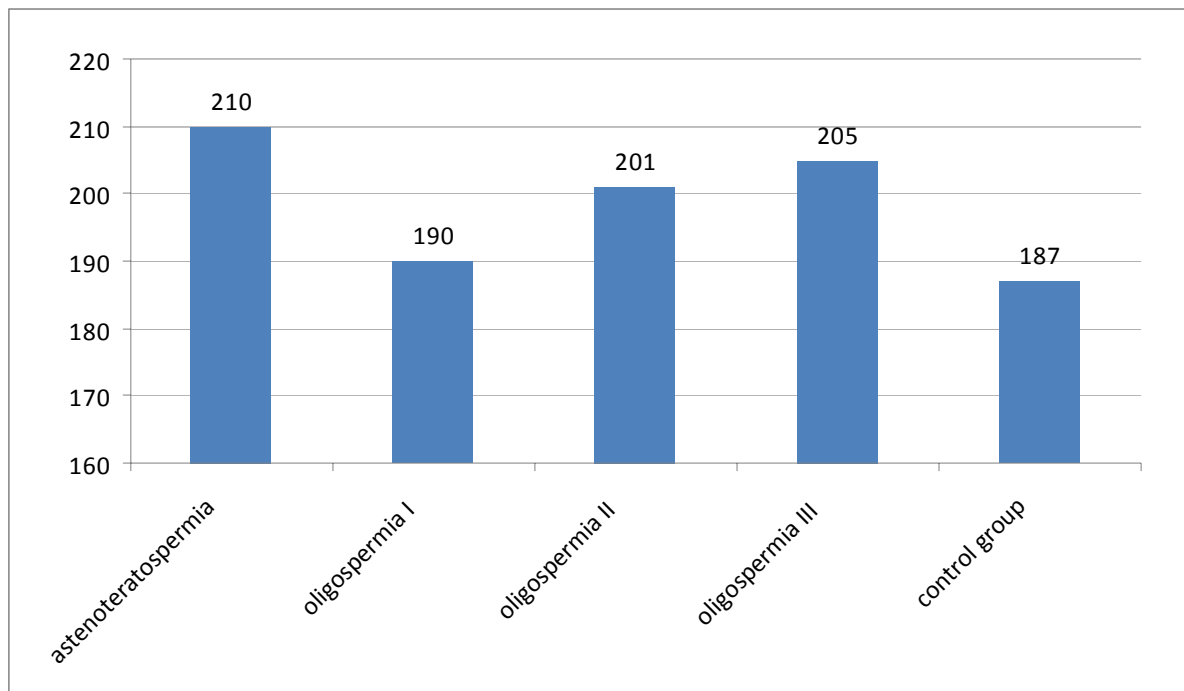
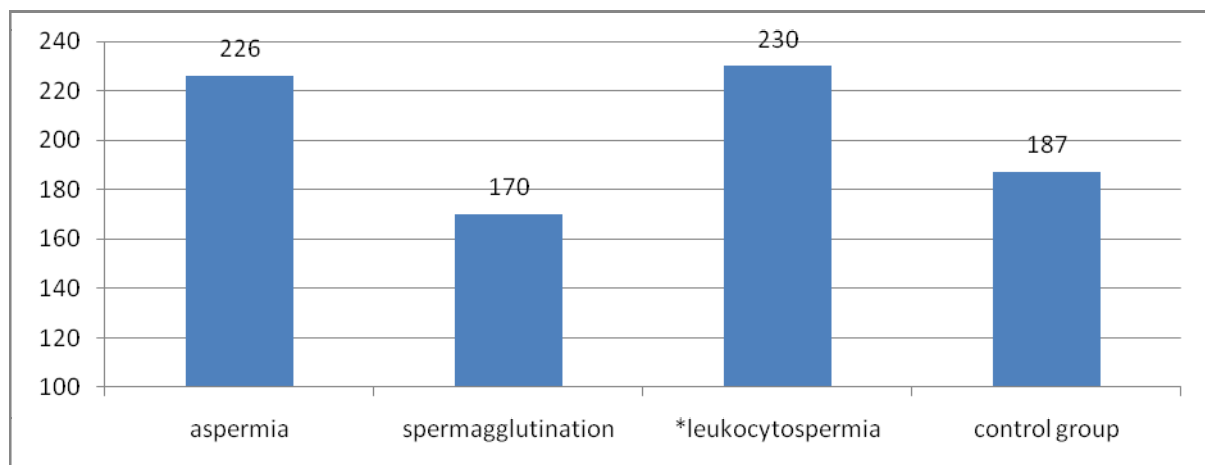


Diagram 11b



In the case of aspermia (which was mainly associated with the obstructive form of infertility) the level of IL-8 was relatively high comparably to other research groups, however, statistically not reliably. In separate cases it ranged up to 370 pg/ml. These data indicate the existence of long inflammatory processes in seminal ducts

resulted in obstructive changes in abovementioned tract. Table 14 and diagrams 11 a,b reflect these results.

Table 14 and diagram 11a,b represents reliable correlation between the concentration of IL-8 and integrated groups of various extent of oligospermia, asthenoteratospermia, leucocytospermia and aspermia, comparably to the control group. The accuracy of reliability was $p=0,00$.

On the next stage we examined the concentration of IL-8 in semen during low, medium and high levels of ASA. Data are presented in table 15.

Table 15. The concentration of IL-8 in sperm during various levels of ASA, STIs and different pathologies of UGT

Levels of ASAI/ml	IL-8 pg/ml
<100 (n= 129)	201.85±27.22
100-150 (n=49)	204.85±32.24
>150 (n=70)	208.85±28.25
Control group(n=25)	187.34±25.2

From table 15 becomes evident, that there is no difference between the obtained data and the level of IL-8 in control group. Though the increase of its concentration along with the rise of ASA levels was noticed, there was no statistical difference between groups.

We have established the link between the concentration of IL-8 and STIs. Also we have revealed the correlation between different extent of oligospermia, sperm motility capability, asthenoteratospermia, various levels of ASA and different pathologies of UGT. According to the obtained results, statistically reliable correlation between chronic prostatitis, leucocytospermia and concentration of IL-8 was revealed. It is noteworthy to mention, that high concentration of IL-8 in ejaculate was closely associated with the number of leucocytes in ejaculate, which indicates the involvement of IL-8 in inflammatory processes and immunological infertility.

CONCLUSIONS

1. The markers of inflammatory processes in ejaculate represent important diagnostic platform for the evaluation of infertility associated disturbances of male reproductive system.
2. As our investigations revealed, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealiticum and Mycoplasma hominis are the most frequently associated infections with antisperm antibodies and infertility.
3. The most common pathology from diseases of male reproductive organs, which is connected to high titers of ASA is the obstruction of seminal duct.
4. The negative Kurzrock-Miller test (couple's infertility) in our searching population was associated with STIs, different pathologies of urogenital tract, high titer of ASA and the increase of concentration of IL-8.
5. Male infertility due to high level of ASA is associated with systemic immune dysregulation, which is reflected in high concentrations of Ig A and Ig G, as well as in the reliable increase of T (CD8+) in subpopulations of lymphocytes.
6. High level of IL-8 in ejaculate, while its content in blood is in medium concentration reflects the contribution of this chemokine in local, immune answer during the investigated pathology.

Practical recommendations

- For the prevention of male infertility comprehensive diagnostics and management of STIs should be carried out which involves the detection of ASA both in ejaculate and in blood, even among the individuals whose primary complaints are connected with the different pathologies of UGT and not with the infertility.
- Laboratory diagnostics of infertility in each individual case must suppose deep investigations of changes in spermomorphogram, detection of aetiological factors, evaluation of gravity of infertility (assessment of ASA in semen and in blood), as well as, additional immunological testing under the condition of severe leucocytospermia.
- By the results of our investigations and the data of recent literature,

the evaluation of autoimmune infertility with the maximal accuracy and within the short timeline should imply fast implementation of following recommendations of In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Methodological review and meta-analysis of different investigations indicate, that for infertile couples, with ASA both form of Assisted Reproductive Technologies- IVF and ICSI remain the main alternative forms of treatment for autoimmune infertility.

- Negative results of Kurzrock-Miller test under the circumstances of high level of ASA should be considered in terms of potential influence on the reproductive system of sexual partner due to the changes of sperm's content/quality and the transmission of STI pathogens.

The list of the dissertation -related publications

1. Sh. Tchiokadze. Urogenital Chlamydiosis – The Culprit of Male Autoimmune Infertility. *Allergology-Immunology*, vol 11, N2, 2010; p. 109-111.
2. Sh. Tchiokadze, G.Galdava. Some Indices of Immune System and Ureaplasma urealiticum in Infertile Male. *South Caucasian Dermatology and Venerology Issue #1(8) 2010* p. 71.
3. Sh.Tchiokadze. Clinical-laboratory Assessment of Male Infertility. First Students and Young Scientists IX Aieti Medical School Conference, 2013.
4. Sh. Tchiokadze, G.Galdava. Infectious-inflammatory pathology of Uro-genital System and Fertility Characteristics of Seminal Fluid. *Experimental and Clinical Medicine* N2, 2011, p. 37-39.
- 5.Sh. Tchiokadze, G.Galdava, G. Durglishvili, O.Qvlividze. Analysis of Spreading the Sexually Transmitted Disorders in Georgia. *Georgian Medical News* N3(228), 2014, p 55-59.
6. Sh. Tchiokadze, G.Galdava. Humoral Immunity Status in Infertile Men. Antisperm Antibodies and Various Pathologies of Reproductive Organs. *Georgian Medical News* (58-62) N4(241), 2015.
7. Sh. Tchiokadze, G.Galdava. Clinical and Anamnestic Characteristics of Development of Antisperm Immunity in Infertile Men. *Georgian Medical News*. N9(246), p. 18-22; 2015.

