

А К Т У Е Л Н Е Т Е М Е

Антитела против сперматозоида и њихов значај у патогенези неплодности жена

Mr sc. vet. Весна Јаћевић^{*}, ван. проф. др sc. vet. Миодраг Лазаревић[†]

Војномедицинска академија, Београд, ^{*}Центар за контролу тровања,

[†]Факултет ветеринарске медицине, Београд

К л ј у ч н е р е ч и : sperma; spermatozoidi; antigeni; neplodnost, ženska; IgA; antitela.

Key words: semen; spermatozoa; antigens; infertility, female; IgA; antibodies.

Увод

Ове године навршава се тачно 100 година од када је Landsteiner (1) доказао да се после интраперитонеалне инокулације сперматозоида женкама заморчета у њиховом серуму може доказати нека супстанца која доводи до аглутинације и имобилизације ових ћелија. Почетком овог века на површини мембране сперматозоида људи утврђено је присуство антигена крвних група АВО – система, чиме је јасно потврђено да постоји веза између имунског и репродуктивног система (2). После ових открића бројна истраживања су била усмерена на проучавање антигенских карактеристика семених плазме (SP) и сперматозоида људи и експерименталних животиња. У том периоду још увек се није сагледала могућа улога антигена сперматозоида у етиопатогенези неплодности. Пажња већине истраживача у области репродукције била је првенствено усмерена на ендокрине, нутритивне и инфективне узроке неплодности, док су безсимптомска стерилност и субфертилноста, који према неким подацима чине око 10% свих облика стерилности код жена недовољно испитани. Осим тога, мало пажње је било посвећено имунолошким реакцијама које се одигравају у женском гениталном тракту приликом оплођења и за време формирања ембриона, односно фетуса.

Током последње две деценије као посебна целина у истраживању узрока безсимптомске стерилности јавља се проблем односа сперматозоида и имунског система жена. Генитални тракт жена (и женки других сисара) је имунолошки реактиван и његов хистолошки склоп омогућава несметано одвијање имунске реакције. Истовремено, сперматозоиди, као високо диференциране (женкама генетски стране) ћелије поседују бројне антигене на ћелијској мембрани, у цитоплазми и једру, који могу да доведу до сензибилизације жена, али и мушкараца (после оштећења баријере крв – тестис). Осим тога, после полног односа велики број мртвих сперматозоида у материци подлеже разградњи путем фагоцитозе и деловања екстрацелуларних ензима, а након тога и ресорпцији. Тиме се стварају повољни услови за активацију имунског система.

Међутим, под физиолошким условима жене су имунолошки ареакивне према антигенима сперматозоида и семених плазме. Зато овај феномен има пун биолошки смисао, јер би без њега полни контакти са мушкарцима прогресивно повећавали сензибилисаност жена на сперму и доводили до неплодности због имунолошке деструкције сперматозоида у њеном гениталном тракту. Очигледно је да се имунски систем жена другачије понаша према антигенима сперматозоида, него према осталим антигенима. Он се успешно су-

протставља бројним микробним, вирусним и паразитским антигенима, док према сперматозоидима показује знаке имунолошке ареативности (3).

Утврђено је да је имунореактивност на антигене сперме на неки начин блокирана или смањена, што омогућава сперматозоидима да очувају способност оплођења. Веома је важно да је ова блокада присутна при сваком контакту, јер се само на тај начин могу избећи дугорочне последице на каснији гравидитет. Овај проблем су проучавали бројни истраживачи и утврдили да је семена плазма значајни носилац блокаде имунског система. Доказано је, наиме, да се комплексни макромолекули из семене плазме везују за мембрану сперматозоида и на тај начин маскирају њене главне антигене, чинећи их недоступним ћелијама имунског система жене. Од великог значаја је и чињеница да семена плазма садржи бројне имуносупресивне супстанце, као и инхибиторе активације система комплемента. Присуство супстанци са имуносупресивним деловањем доказано је и у цервиксној слузи и у фоликуларној течности.

У тексту који следи биће детаљније описани феномени који су од значаја за етиопатогенезу имунске субфертилности и стерилности код жена.

Састав ејакулата и улога семене плазме

Сперматозоиди су ћелије које имају специфичну грађу, а њихов број и изглед су карактеристични за животињску врсту. Основна грађа сперматозоида је готово идентична код свих сисара. Ове ћелије се састоје од три главна дела: главе, врата и репа. На глави се разликују предња акрозомна зона, акрозом, задња акрозомна зона, нуклеус са мембраном и постнуклеусна капа. На прелазу између главе и врата налазе се центриол и аксијални филамент. На врат се наставља средњи део који се састоји од митохондрија обавијених плазмином мембраном. Почетак репа представља прстен који је у предњем делу шири него на крају (4). Сваки од ових главних делова сперматозоида садржи посебне антигенске детерминанте, постављене или на површини ћелије или дубље у цитоплазми. Shulman (5) истиче да је већина ових антигена специфична и за врсту и за јединку. У нативном ејакулату антигени сперматозоида су маскирани комплексним антигенима семене плазме и данас се сматра да је овај феномен истовремено и њена важна физиолошка улога.

Семена плазма је течни део ејакулата, који обезбеђује неопходан волумен ејакулату и метаболичке супstrate за енергетски метаболизам сперматозоида. Осим тога, она има значајну улогу у одигравању промена на акрозомној мембрани сперматозоида и обезбеђују оптималан рН за сперматозоиде. Семена плазма је секрет изузетно сложеног састава, који настаје мешањем секрета тестиса, продуката акцесорних полних жлезда (простате, семених кесица и булбоуретралних

жлезда) и мукозних ћелија спроводних канала мушког гениталног тракта и уретре.

У састав семене плазме улазе органске и неорганске материје. Занимљиво је да се у њеном саставу налазе материје којих у другим ткивима има само у траговима, као што су фруктоза, лимунска киселина, ерготионеин, лактоферин и простагландини (4).

Сасвим је сигурно да су простагландини најзначајнији имуносупресијски састојак семене плазме људи. Њих је открио von Euler (5) и по простати су добили име, али је Eliasson (6) доказао да су главно место синтезе ових једињења семене везикуле. Простагландини не утичу на покретљивост сперматозоида, али су ипак неопходни за одржавање њихове фертилизацијске способности. Претпоставља се да се могу везати за површину сперматозоида због тога што је доказано да су концентрација простагландина и број сперматозоида у обрнутој пропорцији, при чему је афинитет рецептора на површини мушких полних ћелија за простагландине релативно мали. Eliasson је доказао да простагландини у *in vitro* условима доводе до релаксације мишићних ћелија материце, али је овај феномен у *in vivo* условима споран. Посебно је значајан PGE₂, чија је концентрација у семеној плазми човека 1 000 пута већа него код осталих сисара. И у цервиксној слузи жена простагландини се налазе у високој концентрацији (7). Познато је да у *in vitro* условима простагландини повећавају фертилизацијску способност сперматозоида људи, али и овај налаз захтева и потврду у *in vivo* огледима (8).

Улоге семене плазме у имунским реакцијама

Најбројније физиолошке улоге семене плазме су несумњиво значајне, али постоје огледи којима је доказано да овај секрет није неопходан за фертилизацију. Као што је изнето, семена плазма обезбеђује енергетске супстанце за сперматозоиде, даје потребну запремину ејакулату, штити ћелије од температурних шокова, обезбеђује покретљивост сперматозоида и одржава оптимални рН, али се сам чин оплођења одиграва без њеног присуства (9). Шта више, семена плазма на месту оплођења ремети интеракцију између јајне ћелије и сперматозоида (10). У литератури је чак описан и случај анафилактичке реакције жене на састојке семене плазме њеног супруга. Ова се реакција јавља изузетно ретко, одмах након полног контакта, али указује на антигеност састојака ове телесне течности (4).

У семеној плазми људи налазе се и имуноглобулини, али у знатно мањој концентрацији него у серуму (IgG 70–130 mg/l, IgA 20–60 mg/l), док се IgM молекули нормално не налазе у њеном саставу (11). Молекули IgM се могу наћи у семеној плазми код неких патолошких процеса или после вазектомије (5).

Још је шездесетих година доказано да антитела против семене плазме унакрсно реагују са сперматозо-

идима из ејакулата, али не и са сперматозоидима из епидидимиса (12). То је довело до закључка да неки састојци семене плазме имају способност адсорбовања на мембрану сперматозоида, при чему се на површини ћелија образују макромолекулски комплекси. Порекло ових комплекса је тројако и једињења која улазе у њихов састав потичу из семених везикула, простате и епидидимиса. Макромолекулски комплекси се налазе на појединим деловима сперматозоида, маскирајући на тај начин главне антигене мембране и вероватно имају улогу у спречавању имунизације жена антигенима сперматозоида. Један од њих је означен као SCA (енгл. Spermatozoa Coating Antigen) и у антигенском смислу је веома сличан лактоферину (13). Овај молекул се налази у великом броју ћелија и код жена и код мушкараца, те га према томе имунски систем жене не препознаје као страну супстанцу. Лактоферин има способност да у *in vitro* условима подстиче синтезу антитела, продукцију IL-1, IL-2, TNF-1 и стимулише цитотоксичну активност NK ћелија. Осим тога, лактоферин утиче на активацију система комплемента и стимулише пролиферацију лимфоцита у *in vitro* условима (14).

Заштитна улога семене плазме у овом смислу ефикасна је само до момента разголићења сперматозоида, у току капацитације сперматозоида у јајоводу. Када се овај процес заврши, антигени сперматозоида постају доступни имунском систему жене. Међутим, како је већ истакнуто, у семеној плазми постоје и супстанце које делују имуносупресијски и спречавају ћелије имунског система жена да реагују на антигене сперматозоида. Ова два механизма су потпуно одвојена и независна, али су истовремено присутна у семеној плазми.

Stites и Erickson (15) су први доказали да семена плазма људи има снажно имуносупресијско деловање у *in vitro* условима и претпоставили да су за ову функцију одговорни простагландини, што је накнадним испитивањима и потврђено (16). Касније је доказано да у семеној плазми људи, домаћих и експериментних животиња постоји више различитих супстанци са имуносупресијским деловањем. James и Hargreave су изнели поделу имуносупресијских супстанци семене плазме на подсистеме: поједине компоненте семене плазме делују инхибицијски на Т лимфоците, неке на В лимфоците, док треће спречавају активност NK ћелија и макрофага (17). Ово подручје имунологије репродукције је дуго привлачило пажњу истраживача, пре свега, због чињенице што се оправдано претпостављало да имуносупресијски састојци семене плазме имају улогу у етиопатогенези HIV инфекције. Због ограниченог простора заинтересоване идућемо на неколико одличних ревијалних радова који обрађују ову проблематику (18–20).

Чак и ако дође до настанка антитела против антигена сперматозоида семена плазма људи (21) и неких

животиња (22) садржи инхибиторе активације система комплемента, па се на тај начин блокира и сферентна грана имунске реакције.

При проучавању функција семене плазме не може се занемарити ни њена бактерицидна улога. Она садржи велику количину протеаза и инхибитора протеаза који спречавају инфекције у женском полном тракту (5).

На основу изнетих чињеница јасно је да постоји могућност настанка стерилности и субфертилности жена, који су последица деловања антитела против сперматозоида, а која се стварају услед промене састава семене плазме или неких других поремећаја физиолошких односа у репродуктивном тракту. Познато је да се у случајевима олигоспермије и азооспермије мења и састав семене плазме, тако да би било оправдано испитати имуносупресијска својства семене плазме добијене од оваквих ејакулата. Колико је нама познато испитивања ове врсте нису обављена у хуманој медицини, а представљала би погодан модел за проучавање улоге семене плазме у спречавању сензибилизације жена антигенима пореклом из ејакулата.

Утицај антитела против сперматозоида на фертилност жена

Истраживања у области имунологије репродукције добрим делом су била усмерена на откривање присуства и утицаја антитела против сперматозоида на смањење фертилности мушкараца и жена. Већина истраживача се слаже у томе да је управо присуство спермаглутинаина у крвном серуму и другим телесним течностима људи главни узрок појаве безсимптомског стерилитета код 1–12% мушкараца и 10–20% жена. Као што смо већ навели, антитела против антигена сперматозоида постоје и у крвном серуму девака и девојчица пре пубертета, али су она првенствено усмерена на антигене једра, а не ћелијске мембране. Сматра се да ова антитела немају улогу у етиопатогенези неплодности (11).

Прве резултате проучавања појаве спермаглутинаина у крвном серуму субфертилних брачних парова изнели су, независно један од другог, Rumke (23) и Wilson (24). Ови аутори су доказали да код мушкараца у чијим је ејакулатима откривена аглутинација сперматозоида треба увек очекивати и појаву спермаглутинајућих антитела у крвном серуму. Осим тога, Wilson је запазио да као последица настанка антитела на антигене сперматозоида долази до пада пенетрационе способности сперматозоида кроз цервиксну слуз жена. Ово смањење је по свему судећи последица губитка моулитета.

Felkamp и Kruffy (25) су применом технике имунофлуоресценције испитивали локализацију антигена на површини сперматозоида људи. Они су установили да се антигени сперматозоида налазе на акро-

зомном региону, глави, врату и репу сперматозоида и да сви они заједно или појединачно могу довести до појаве аутоспермаглатинина у крвном серуму и семеној плазми. Степен флуоресценције је био у корелацији са степеном зрелости сперматозоида пореклом из ејакулата и ткива тестиса (добитених пост мортем од одраслих мушкараца са нормалном сперматогенезом).

Као и код мушкараца, појава спермаглатинина у крвном серуму жена може бити један од узрока смањеног фертилитета. Ansbacher и сарадници (26) су, током двогодишњег испитивања узрока стерилитета код 554 брачна пара, применом желатин аглутинационог теста и сперм-имобилизационог теста установили да откривена антитела припадају имуноглобулинима G и M класе. Осим тога у овом истраживању је доказано да присуство сперм-аглатинишућих и сперм-имобилишућих антитела у крвном серуму мушкараца доводи до пада или потпуног престанка кретања њихових сперматозоида кроз цервиксну слуз жена.

Kremer и Jager (27) су, користећи SCMCT (sperm - cervical mucus contact test), утврдили да је пенетрационосна способност сперматозоида прогресивно смањена уколико они потичу из ејакулата у којима је откривено присуство аутоспермаглатинина. Сперматозоиди обложени аутоантисперматским антителима доводе до настанка феномена вибрације у цервиксној слузи. Овај феномен је последица контакта антитела везаних за површину сперматозоида и гликопротеинских мицела које се налазе у цервиксној слузи. Међутим, аутори истичу да појаву сличних алтерација треба очекивати при проласку нормалних (необложених) сперматозоида кроз цервиксни канал жена у чијем су крвном серуму и цервиксној слузи присутни спермаглатинини. У том случају присуство гликопротеинских молекула у цервиксној слузи олакшава њихов контакт са имобилишућим антителима.

Telang и сарадници (28) су утврдили да присуство антитела против сперматозоида у крвном серуму и цервиксној слузи жена смањује њихову фертилност и степен концепције. Применом PCT (postcoital test) и поређењем резултата са стандардним аглутациононим техникама они су установили да не постоји позитивна корелација у титру спермаглатинина у крвном серуму, цервиксној слузи и семеној плазми неплодних парова. Аутори сматрају да је главни узрок субфертилности и стерилности брачних парова локална имунска реакција, чији је резултат присуство антитела у цервиксној слузи.

Утицај локално створених и серумских антитела на способност оплођења мушкараца и жена детаљније су проучили Kremer и сарадници (29). Применом SCMCT они су доказали да је могућа имунолошка баријера оплођењу, али да је она израженија код мушкараца него код жена. Њиховим испитивањима су били обухваћени брачни парови код којих су резултати PCT

теста били сумњиви или негативни. Објашњавајући феномен вибрације сперматозоида, аутори истичу да су за неуспело оплођење углавном одговорна IgA антитела присутна на површини сперматозоида и/или на гликопротеинским мицелама цервиксне слузи. Секреторна антитела ремете пролазак сперматозоида кроз цервиксни канал и смањују њихову покретљивост. Осим тога, добијени резултати указују да присуство антитела IgG класе, откривених у крвном серуму испитиваних особа, нема већег утицаја на овај феномен. Решење изнетог проблема аутори виде у интраутериној инсеминацији, и то из два основна разлога. Први је да нису сви сперматозоиди, који ступају у реакцију са јајном ћелијом обложени антителима, а други да оплођење јајне ћелије може да настане и сперматозоидима, који на својој површини имају антитела.

Harison (30) је обавио испитивања којима је доказано присуство антитела на антигене сперматозоида не само у крвном серуму неплодних жена и мушкараца већ и у цервиксној слузи и семеној плазми. Деловање ових антитела било је усмерено првенствено против антигена локализованих на мембрани врата и репа сперматозоида. Помоћу теста имунофлуоресценције доказано је да антитела која се налазе у семеној плазми припадају IgG класи и да код мушкараца у настанку имунске субфертилности и стерилности преовладава хуморални имунски одговор.

Узроци имунске стерилности људи и жена су веома комплексни, као што се може закључити на основу резултата испитивања понашања сперматозоида, током проласка кроз цервиксну слуз жена у одређеним периодима менструационог циклуса. Daunter и Khoo (31) сматрају да улога компонената цервиксне слузи ипак није у томе примарна, иако у женском гениталном тракту долази до деструкције сперматозоида под утицајем створених имобилишућих антитела. Наиме, до сличне реакције долази и у случају стерилности мушкараца и жена, када су створена антитела у њиховим телесним течностима усмерена против антигена појединих инфективних агенаса. Велики број ових антигена је сличан антигенима присутним на мембрани сперматозоида, што има за последицу унакрсну имунску реакцију. На основу изнетих чињеница аутори су закључили да се при разматрању узрока смањене способности оплођења жена и мушкараца и честих преембрионских и ембрионских побачаја морају увек заједно анализирати сви биолошки, физиолошки, патолошки и имунолошки чионици.

Са циљем да испитају да ли целуларни имунски одговор на антигене сперме утиче на појаву неплодности жена McShane и сарадници (32) су одређивали продукцију једног локалног инхибиционог фактора у мононуклеарним ћелијама крви под утицајем сперме. Код пет од 14 (36%) неплодних жена са лошим резултатима посткоитусних тестова или дуготрајном неплодношћу непознате етиологије дошло је до стварања

овог инхибицијског фактора у *in vitro* условима, што није био случај у контролној групи од 9 плодних жена добровољаца. Код жена укључених у ова испитивања нису откривена серумска IgG или IgM антитела на антигене сперме, што указује да и целуларни имунитет на антигене сперме, код неких жена има удела у патогенези неплодности.

Wang и сарадници (33) су изнели резултате експеримената, којима је потврђено инхибицијско дејство секреторних антитела (IgA) на пролазак сперматозоида кроз цервиксну слуз жена. Испитивањима су били обухваћени мушкарци са лошим резултатима посткоитусног или спермимобилизацијског теста. Применом имунобит теста (ИВТ) откривено је присуство антисперматских антитела, IgG и IgA класе, на површини сперматозоида код (50 – 90%) испитиваних болесника. Међутим, тек након примене пенетрацијског теста утврђен је утицај откривених класа имуноглобулина на оплодну способност сперматозоида. Резултати добијени на овај начин су потврдили да везивање антитела IgA класе за антигене присутне на глави сперматозоида доводи до значајнијег пада њихове пенетрационе способности. Антитела IgG класе која су везана за антигене репа сперматозоида не спречавају пролазак сперматозоида кроз цервиксну слуз жене.

Stern и сарадници (34) истичу да титар спермаглутина у испитиваним телесним течностима (крвни серум, перитонеална течност и цервиксна слуз) има варијабилан утицај на способност оплођења мушких и женских полних гамета и да фоликуларни хормони не утичу на висину титра антитела против створених антигена сперматозоида. Пошто су у свим испитиваним секретима пронашли различите концентрације антитела IgA класе и скоро исте концентрације антитела IgG класе, аутори сматрају да су имунска стерилност и субфертилност људи последица локалне имунске реакције.

Утицај антисперматских изоантитела, изолованих из крвног серума жена, на фертилизацију и проценат преживљавања ембриона испитивали су Clarke и сарадници (35). Њихови резултати су потврдили да изоимунизација спермом повећава рану смртност ембриона и да су антигени кључни за стварање изоантитела пореклом из тестиса, јер су антитела на испране епидидимисне сперматозоиде доводили до поменутих последица. Антитела створена против антигена семене плазме нису утицала на плодност.

Применом пенетрационог теста *in vitro* Tsukui и сарадници (36) су пратили оплодну способност сперматозоида и јајних ћелија особа које имају изоантитела у крвном серуму. Резултати испитивања које је извела ова група истраживача показују да изоантитела доводе до смањења пенетрационе способности сперматозоида кроз zona-у pellucida-у. Створена антитела смањују и могућност везивања сперматозоида за површину zona-е pellucida-е и одигравање акрозомске реакције, што има

за последицу и изостанак оплодње. Осим тога, уочено је да високи титар створених IgA антитела, присутних у секрету јајовода, спречава активацију система комплекса.

Wira и Sandoe (37) су доказали да се као последица парентералне имунизације овчијим еритроцитима у секретима гениталног тракта женки пацова могу доказати антитела IgA и IgG класе. За разлику од других аутора, они истичу да је титар створених антитела пропорционалан концентрацији естрогених хормона у серуму. Заступљеност појединих класа имуноглобулина у току имунске реакције зависи првенствено од начина имунизације (супкутано, интраутерино или интраперитонеално). Ови налази су били од великог значаја за почетак примене првих контрацептивних вакцина.

Последњих година истраживања у овој области се поново усмеравају на испитивање структуре антигена присутних на површини сперматозоида, са циљем да се потпуно разјасне механизми имунских реакција које се одигравају у гениталном тракту мушкараца и жена са репродуктивним проблемима.

На основу резултата опсежних испитивања Isojima (38) је извршио поделу антигена сперматозоида на две основне групе. Прву групу сачињавају антигени који се налазе у саставу унутрашње мембране сперматозоида (SM-Ag) и они су откривени у пределу акрозома сперматиде или сперматозоида који потичу из тестиса. Другој групи припадају антигени присутни на спољашњој површини мембране сперматозоида (SC-Ag) и они се налазе на сперматозоидима добијеним из епидидимиса. Прва група антигена има угљенохидратну структуру, док су антигени друге групе углавном протеини.

Везу између структуре антигена и појаве субфертилности и стерилности жена испитивали су Tsuji и сарадници (39) који истичу да су на површини сперматозоида присутни бројни антигени који проузрокују стварање изоспермаглутина у организму извесног броја жена. За имунску реакцију су најважнији угљенохидратни антигени присутни на површини сперматозоида који настају током матурације сперматозоида у епидидимису и могу се открити на њиховој површини током читавог живота. За разлику од њих, антигени пореклом из тестиса су тек након пубертета способни да изазову имунску реакцију. Сперматозоиди који на својој површини носе угљенохидратне антигене способни су да реагују и са различитим природним аутоантителима која нису повезана са инфекцијом, при чему висок титар ових имуноглобулина може проузроковати неплодност брачних парова.

Menge i Naz (40) су такође, испитивали значај локалне и хуморалне имунске реакције у настанку стерилности брачних парова. Употребом ELISA ови аутори су испитивали присуство класа и подкласа IgA и IgG усмерених против антигена сперматозоида људи FA-1 (енгл. fertilization antigen-1) и њихов утицај

на фертилитет жена. Тако је утврђено да су у цервиксној слузи жена присутне обе подкласе IgA (IgA1 и IgA2) као и IgG антитела против антигена FA-1. Секреторна IgA1 антитела немају способност активације комплемента и на тај начин штите епител цервикса од оштећења која су последица инфламацијске имунске реакције. IgA2 антитела су углавном присутна у крвном серуму као и све подкласе IgG антитела. Осим тога, заступљеност појединих подкласа антитела зависи првенствено од природе антигена. Када су на површини сперматозоида доминантни дипополисахаридни антигени, тада се у цервиксној слузи жена откривају претежно AgA1 антитела. Међутим, ако имунски одговор настане на полисахаридне антигене, у овој телесној течности биће присутна IgA2 антитела. Аутори су доказали да изоантитела на антигене сперматозоида могу смањити плодност жена редуковањем покретљивости сперматозоида, што овим ћелијама отежава пролазак кроз цервиксну слуз и продор кроз зона-у *pellucida*-у и вителусну мембрану зреле јајне ћелије.

У фоликуларној течности присутни су имуноглобулини IgA и IgG, а само у траговима IgM (због селективне пропустљивости баријере крв-фоликуларна течност). Њихова концентрација није пропорционална концентрацији у крвном серуму. Присуство IgM у гениталном тракту жена откривено је у току ендометритиса и сматра се да цитотоксична антитела IgM класе, против антигена гамета, могу озбиљније да угрозе репродукцију. За цервиксну слуз је карактеристично да се концентрација IgA и IgG антитела смањује за време овулације, што је вероватно последица разређења због повећане секреције у том периоду. Антитела IgM класе доказана су у цервиксној слузи жена само у траговима (11).

Закључак

Површина сперматозоида је обложена састојцима семене плазме код свих испитиваних врста сисара, па и човека. У гениталном тракту и мужјака и женки сперматозоиди подлежу сталним променама јер се поједини састојци семене плазме губе, док неки остају чврсто везани за акрозом. Ове промене доводе до откривања нових антигенских детерминанти и отежавају препознавање антигена од стране имунског система. Најважнији антигени представљају интегрални део мембране сперматозоида и откривају се непосредно пред фертилизацију, тако да само кратко време пре оплодње могу бити оштећени ефекторским механизмима имунског система жене. Међутим, уколико се вештачка инсеминација изводи са сперматозоидима који немају или имају непотпуни заштитни омотач од семене пла-

зме, антигени сперматозоида су доступни ћелијама и молекулима имунског система жена. Ово може да има за последицу имунизацију и изразити пад фертилитета жена.

При разматрању имунолошких аспеката субфертилноности и стерилности жена мора се нагласити да је установљена само слаба корелација између присуства антитела против антигена сперматозоида у крвном серуму и њихове концентрације у фоликуларној течности, цервиксној слузи и на слузокожама гениталног тракта. Концентрација ових антитела није увек у корелацији ни са клиничким налазима.

Већина научника у овој области сматра да код жена не долази до имунске деструкције сперматозоида због присуства SCA антигена на њиховој површини, који маскирају главне антигенске детерминанте. Исто-времено, семена плазма својим снажним имуносупресијским деловањем спречава реакцију на антигене сперматозоида, а, осим тога, блокира и активацију система комплемента. И поред варијабилне и често ниске концентрације (која је различита зависно од примењеног теста) антитела на месту оплођења, њихов значај не сме бити занемарен јер је и број сперматозоида који стигне до јајне ћелије мали.

Основни проблем у постављању дијагнозе имунске субфертилноности и стерилности лежи у чињеници да различити тестови за детекцију антитела на антигене сперматозоида, осим разлика у осетљивости, откривају на површини ових ћелија различите антигене, чија улога у процесима оплођења није потпуно упозната. Зато се у новије време практикује да се паралелно са испитивањем присуства антитела утврђује и функцијска способност сперматозоида тестом пенетрације кроз цервиксну слуз и тестом пенетрације у јајну ћелију хрчка са које је претходно уклоњена зона *pellucida*. Уколико се у семеној плазми мупкарца докажу антитела против антигена сперматозоида, може се покушати дуготрајна терапија кортикостероидима, али овај захват није без здравственог ризика и описани су случајеви асептичке некрозе фемура. Друга могућност у овом случају, као и код постојања антитела у цервиксној слузи жена је директна интраутерина инсеминација, али је у литератури описано неколико случајева анафилактичке реакције на сперму после извођења ове интервенције. Трећа могућност је *in vitro* фертилизација која за сада представља сложен и скуп захват. На крају, ако се антитела докажу само код жена, паровима се препоручује вишемесечна употреба кондома како би смањило излагање жене антигенима сперматозоида, а тиме и титар антитела. Нажалост ни овај вид терапије није дао свим задовољавајуће резултате.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landsteiner K. Kenntnis der spezifisch und blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralbl Bakteriol (Orig) 1899; 25: 546–50.
2. Landsteiner K, Levine J. On the group specific substances in human spermatozoa. J Immunol 1926; 12: 415–18.
3. Vukotić M. Današnje shvatanje imunološke uloge semena plazme s pogledom na v.o. krava i njegov odnos prema prirodnom parenju. Glas Odelj Prir Nauka 1986; 5: 87–115.
4. Mann T. Spermatozoa. Structural and functional characteristics, motility and fertility, In: The biochemistry of semen and of the male reproductive tract. London: John Wiley & Sons; 1964. p. 17–36.
5. Shulman S. Reproduction and antibody response. London: CRC-Press; 1975.
6. Von Euler VS. On the specific vaso-dilatating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in certain animals (prostaglandin and vesigland). J Physiology (Lond) 1936; 88: 213–17.
7. Eliasson R. Studies on prostaglandin; occurrence formation and biological action. Acta Physiologica Scand 1959; 46 (Suppl 158): 1–73.
8. Kelly RN. Prostaglandins in semen. In: Mitchell MD, editor. Eicosanoids and reproduction. Boca Raton: CRC Press; 1988. p. 55–72.
9. Meizel S, Turner KO. The effects of products and inhibitors of arachidonic acid metabolism on the hamster sperm acrosome reaction, J Exp Zool 1984; 231: 283–8.
10. Chang MC. Fertilizing capacity of spermatozoa deposited into the fallopian tubes. Nature 1951; 168: 697–8.
11. Pavia SC, Stites PD. Reproductive immunology. In: Stites PD, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV, editors. Basic and clinical immunology. 5th ed. Los Altos: Lange Medical Publication; 1984; p. 682–95.
12. Weil AJ. Immunological differentiation of epididymal and seminal spermatozoa of the rabbit. Science 1960; 131: 1040–1.
13. Weil AJ. Antigens of the adnexal glands of the male genital tract. Fertil Steril 1961; 12: 538–47.
14. Brock J. Lactoferrin: a multifunctional immunoregulatory protein? Immunol Tod 1995; 16: 417–9.
15. Stites DP, Erickson RP. Suppressive effects of seminal plasma on lymphocyte activation. Nature 1975; 253: 727–9.
16. Quayle AJ, Kelly RW, Hargreave TB, James K. Immunosuppression by seminal prostaglandins. Clin Exp Immunol 1989; 75: 387–91.
17. James K, Hargreave BT. Immunosuppression by seminal plasma and its possible clinical significance. Immunol Tod 1984; 5: 357–362.
18. Seminal lymphocytes, plasma and AIDS. Nature 1984; 309: 116–7.
19. Hunter AG. Immunology and fertility in the bovine. J Dairy Sci 1989; 72: 3353–62.
20. James K, Skibinski G. Immunosuppressive factors in human seminal plasma: their effects, characterization and possible mode of action. In: Kurpisz M, Fernandez N, editors. Immunology of human reproduction. Oxford: BIOS Scientific publishers; 1995. p. 267–99.
21. Petersen BH, Lammel CJ, Stites DP, Brooks GF. Human seminal plasma inhibition of complement. J Lab Clin Med 1980; 96: 582–91.
22. Lazarević M. Ispitivanje imunomodulatornih svojstava semene plazme bika u in vitro uslovima [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1991.
23. Rumke P, Hellinga G. Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. Am J Clin Pathol 1959; 32: 357–63.
24. Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 85: 652–5.
25. Fletkamp TE, Kruyff K, Ladiges HC, Rumke P. Auto-spermagglutinins: immunofluorescent studies. Ann N Y Acad Sci 1965; 124: 702–8.
26. Ansbacher R, Keung-Yeung K, Behrman SJ. Clinic significance of sperm antibodies in infertile couples. Fertil Steril 1973; 24: 305–8.
27. Kremer J, Jager S. The sperm-cervical mucus contact test: a preliminary report. Fertil Steril 1976; 27: 335–40.
28. Telang M, Reyniak JV, Shulman S. Antibodies to spermatozoa. VIII. Correlation of sperm antibody activity with postcoital tests in infertile couples. Int J Fertil 1978; 23: 200–6.
29. Kremer J, Jager S, Kuiken J. Treatment of infertility caused by antisperm antibodies. Int J Fertil 1978; 23: 270–6.
30. Harrison RF. Significance of sperm antibodies in human fertility. Int J Fertil 1978; 23: 288–93.
31. Daunter B, Khoo SK. Role of cervical mucus in human infertility. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1984; 24: 271–5.
32. McShane PM, Schiff I, Trentham DE. Cellular immunity to sperm in infertile women. J A M A 1985; 253: 3555.
33. Wang C, Baker HW, Jennings MG, Burger HG, Luitjen P. Interaction between human cervical mucus and sperm surface antibodies. Fertil Steril 1985; 44: 484–8.

34. *Stern JE, Dixon PM, Manganiello PD, Brinck-Johnsen T.* Antisperm antibodies in women: variability in antibody levels in serum, mucus, and peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1992; 58: 950–8.
35. *Clarke GN, Lopata A, Johnston WI.* Effect of sperm antibodies in females on human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 435–41.
36. *Tsukui S, Noda Y, Yano J, Fukuda A, Mori T.* Inhibition of sperm penetration through human zona pellucida by antisperm antibodies. *Fertil Steril* 1986; 46: : 92–6.
37. *Wira CR, Sandoe CP.* Specific IgA and IgG antibodies in the secretions of the female reproductive tract: effects of immunization and estradiol on expression of this response in vivo. *J Immunol* 1987; 138: : 4159–64.
38. *Isojima S.* Sperm and seminal plasma antigens relevant to contraceptive vaccine development. *Curr Opin Immunol* 1990; 2: 752–6.
39. *Tsuji Y, Fukuda H, Iuchi A, Ishizuka I, Isojima S.* Sperm immobilizing antibodies react to the 3-0 sulfated galactose residue of seminolipid on human sperm. *J Reprod Immunol* 1992; 22: 225–36.
40. *Menge AC, Naz RK.* Immunoglobulin (Ig) G, IgA, and IgA subclass antibodies against fertilization antigen-1 in cervical secretions and sera of women of infertile couples. *Fertil Steril* 1993; 60: 658–63.

Рад је примљен 18. VI 1999. год.