



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108471

(13) U

(51) МПК

G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 10567**

(22) Дата подання заявки: **29.10.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.07.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.07.2016, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):

Лучицький Віталій Євгенович (UA),
Лучицький Євген Васильович (UA),
Зубкова Галина Анатоліївна (UA),
Рибальченко Вікторія Михайлівна (UA),
Складанна Інна Іванівна (UA)

(73) Власник(и):

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ",
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, ПІСЛЯ РАДІОЙОДТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

Спосіб виявлення порушень сперматогенезу у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози, після радіойодтерапії включає визначення порушень сперматогенезу шляхом цитоморфологічного дослідження еякуляту. Додатково, за допомогою імуноферментного аналізу, в сироватці крові пацієнта визначають рівень показників антиспермальних антитіл до виконання тиреоїдектомії та після радіойодтерапії під час планового контрольного огляду і при виявленні їх збільшення більше ніж на 30 % порівняно з доопераційним діагностують порушення сперматогенезу та формування імунологічної форми чоловічого безпліддя.

UA 108471 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до ендокринології, і може застосовуватися для виявлення негативного впливу радіойодтерапії (РІТ) після тиреоїдектомії на функцію статеві системи у чоловіків.

Виявлення впливу несприятливих ефектів радіойодтерапії після тиреоїдектомії на статеву функцію чоловіків є важливим як для проведення ретельного інформування пацієнтів про коротко- та довготривалі наслідки терапії, так і для запобігання та своєчасного лікування цих порушень.

Відомий спосіб визначення порушень сперматогенезу у чоловіків із забруднених радіонуклідами регіонів, який полягає у визначенні імуногістохімічних особливостей протеїну Ubiquitin та морфометричних показників в структурних елементах біоптату яєчка, які оцінюють в балах. При наявності зрілих сперматозоїдів в каналцях визначають екскреторно-обтураційну форму неплідності у хворих, які проживають в забруднених радіонуклідами регіонах. При певних значеннях імуногістохімічного коефіцієнта в клітинах Сертолі і в клітинах Лейдіга діагностують поєднану форму чоловічої неплідності, що потребує додаткової до хірургічного лікування корекції ендокринних та секреторних порушень сперматогенезу. Хворі ж на секреторну неплідність, при значенні імуногістохімічного коефіцієнта в клітинах Сертолі: в ядрі - $6,9 \pm 0,36$, в цитоплазмі - $5,8 \pm 0,14$ бала, в клітинах Лейдіга: в ядрі - 0, а в цитоплазмі - $5,5 \pm 0,07$ бала, мають несприятливий прогноз щодо відновлення сперматогенезу [Пат. № 72899 U Україна, МПК A61B10/00; G01N21/00; A61P15/08, опубл. 10.08.2012, бюл. № 15].

Проте, спосіб має недоліки - інвазивність при заборі біоптату яєчка, і не надає можливості виявити імунологічну форму чоловічого безпліддя.

Також відомий спосіб цитологічної діагностики порушення сперматогенезу за яким, для аналізу пробу статевих і соматичних клітин беруть із осаду центрифугованого еякуляту. Цитологічні препарати готують обробкою нативних статевих клітин протягом години розчином 0,55-0,56 % хлористого калію при температурі $37,0-37,1^\circ\text{C}$ з наступною фіксацією в суміші метанолового спирту і льодяної оцтової кислоти та додаванням 0,1-0,2 мл хлороформу. Розкраплюють на предметні скельця. Препарат висушують і фарбують барвником Гімза. Підраховують кількість різних типів соматичних клітин, в основному статевих на етапах їх розвитку: сперматогоніїв, сперматоцитів 1-первинних в профазі 1 мейозу, на стадіях прелептотенної конденсації і деконденсації хромосом, лептотени, зиготени, пахітени, диплотени, діакінеза. Підраховують гамети: кількість сперматоцитів 1 і 2 на стадіях метафази 1 і 2 мейозу; сперматид і сперматозоїдів; кількість неподілених при мітозі і мейозі гамет, кількість дегенеруючих гамет. Порівнюють отримані числові дані у вигляді індексу за кожною стадією з аналогічними контрольної групи, за результатами установлюють діагноз [Пат. № 2328736 C1 РФ МПК G01N33/48, опубл. 10.07.2008].

Спосіб може використовуватись для визначення порушення сперматогенезу при терапії злоскісних пухлин, в екстремальних ситуаціях при підвищеному рівні забруднення оточуючого середовища, проте і він є недостатньо ефективним, оскільки, при його здійсненні не враховуються імунні порушення в еякуляті, що може негативно впливати на подальшу корекцію патологічних процесів.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб виявлення порушень сперматогенезу у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози, після радіойодтерапії шляхом дослідження в сироватці крові рівнів антиспермальних антитіл, що надасть можливість діагностувати розвиток патоспермії у чоловіків після радіойодтерапії та вчасно застосувати необхідні як профілактичні, так і лікувальні заходи для їх корекції.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб виявлення порушень сперматогенезу у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози, після радіойодтерапії включає визначення порушень сперматогенезу шляхом цитоморфологічного дослідження еякуляту. Додатково, за допомогою імуноферментного аналізу в сироватці крові пацієнта визначають рівень показників антиспермальних антитіл до виконання тиреоїдектомії та після радіойодтерапії під час планового контрольного огляду і при виявленні їх збільшення більше ніж на 30 % порівняно з доопераційним діагностують порушення сперматогенезу та формування імунологічної форми чоловічого безпліддя.

Розробка даного способу стала можливою завдяки обстеженню чоловіків до та після РІТ.

Результати проведених нами досліджень свідчать про можливість розвитку патоспермії, у чоловіків, оперованих з приводу раку щитовидної залози та лікованих в подальшому радіоактивним йодом. Погіршення тестикулярної функції у таких чоловіків відбувається за рахунок поєданого впливу дисгормональних змін, спричинених тиреоїдектомією, та безпосереднім впливом іонізуючого опромінення, з боку як вільних та йодованих білків, що циркулюють в крові, так і радіоактивного йоду, що виводиться з сечею, що може викликати

імунологічно обумовлене безпліддя. Відомо, що антиспермальні антитіла в еякуляті та сироватці крові негативно впливають на утворення, рухливість, життєздатність і транспортування сперматозоїдів, а відповідно і на можливість запліднення яйцеклітини. Присутність антитіл до сперматозоїдів в організмі чоловіка призводить до розвитку аутоімунної форми безпліддя.

Авторами доведено, що у чоловіків після тиреоїдектомії та курсу радіойодтерапії середні рівні антиспермальних антитіл були вірогідно підвищені на 59,4 % ($54,7 \pm 4,6$ Од/мл) відносно контролю ($37,2 \pm 1,93$ Од/мл) та більше ніж на 30 % порівняно з середніми рівнями ($43,6 \pm 5,0$ Од/мл) у цих пацієнтів до операції, дані наведені в таблиці.

Таблиця

Рівні антиспермальних антитіл в крові обстежених чоловіків

Групи обстежених чоловіків	Статистичний показник	Антиспермальні антитіла Ас/ат (Од/мл)
Контрольна група (умовно здорові чоловіки) (n=14)	$M \pm m$	$37,2 \pm 1,9$
РЩЗ до операції (n=14)	$M \pm m$	$43,6 \pm 5,0$
	P	$>0,2$
Після 1 курсу радіойодтерапії (n=25) через 4 міс.	$M \pm m$	$59,3 \pm 3,3$
	P	$<0,001$
	P_1	$<0,01$
Після 1 курсу радіойодтерапії через 12 міс. (n=24)	P	$54,7 \pm 4,6$
	P_1	$<0,01$
	P_2	$>0,5$

Примітки P - порівняно з контрольною групою

P_1 порівняно з групою до операції

P_2 - порівняно з групою через 4 місяці після операції

Дослідження рівнів антиспермальних антитіл у обстежуваних пацієнтів проведені через 12 місяців після курсу радіойодтерапії засвідчили збереження вірогідної різниці показників.

Спосіб здійснюється наступним чином

Пацієнту, хворому на рак щитовидної залози, до тиреоїдектомії та після її виконання - перед першим курсом РІТ, а в подальшому при плановому контрольному огляді хворих через 4 та 12 міс. після РІТ досліджують морфофункціональні показники сперми. При виявленні у обстежених пацієнтів зниження рухливості сперматозоонів та лейкоспермії додатково призначають визначення антиспермальних антитіл. Для цього використовували сироватку крові чоловіків, хворих на рак щитовидної залози, до операції та після операції і після лікування радіоактивним йодом 131 при плановому контрольному огляді хворого у терміні 4 та 12 місяців. Для визначення антиспермальних антитіл в сироватці крові використовуються набори на основі методу непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. Зразки розводять і поміщають в мікропланшет, осередки якого покриті сумішшю білків, здатних взаємодіяти з антитілами. Антиспермальні антитіла, що знаходяться в зразку зв'язуються з цими білками і після певної послідовності дій вимірюється оптична щільність вмісту осередків, яка пропорційна концентрації антиспермальних антитіл. Виявлення рівнів антиспермальних антитіл в сироватці крові більше ніж на 30 % порівняно з доопераційними свідчить про порушення сперматогенезу та формування імунологічної форми чоловічого безпліддя.

Клінічний приклад

Хворий Н., 1973 р. н., прооперований з приводу раку щитовидної залози (виконана тотальна тиреоїдектомія). При цитоморфологічному дослідженні еякуляту перед курсом радіойодтерапії було виявлено незначне зниження рухливості сперматозоїдів та нормальний рівень антиспермальних антитіл в сироватці крові. Хворому проведено курс радіойодтерапії. При плановому контрольному огляді хворого через 4 місяці виявлено олігоастенозооспермію та вірогідне зростання рівня антиспермальних антитіл в сироватці крові на 40 %. Через 12 міс. після радіойодтерапії зберігалася астенозооспермія, розвинулися лейкоспермія та спермагглютинація на тлі високих рівнів антиспермальних антитіл, хоча концентрація сперматозоїдів знаходилася в межах нормальних референтних значень. Даний клінічний приклад свідчить про порушення сперматогенезу та розвиток імунологічної форми чоловічого безпліддя.

Таким чином, даний спосіб є інформативним щодо виявлення порушень сперматогенезу у чоловіків після тиреоїдектомії на тлі проведеного курсу радіойодтерапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб виявлення порушень сперматогенезу у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози, після радіойодтерапії, що включає визначення порушень сперматогенезу шляхом цитоморфологічного дослідження еякуляту, який **відрізняється** тим, що додатково, за допомогою імуноферментного аналізу, в сироватці крові пацієнта визначають рівень показників
- 10 антиспермальних антитіл до виконання тиреоїдектомії та після радіойодтерапії під час планового контрольного огляду і при виявленні їх збільшення більше ніж на 30 % порівняно з доопераційним діагностують порушення сперматогенезу та формування імунологічної форми чоловічого безпліддя.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601