

Репродуктивные биотехнологии

УДК 636.018:612.017.1:616-056.43

doi: 10.15389/agrobiologia.2018.2.293rus

**АУТОИММУННОСТЬ БЫКОВ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ЕЕ СВЯЗЬ
С ПРОДУКЦИЕЙ ЭНДОГЕННЫХ ГОРМОНОВ****А.И. АБИЛОВ¹, Н.А. КОМБАРОВА², В.С. МЫМРИН³, С.В. МЫМРИН³,
А.А. ГУДИЛИНА³, Е.А. ПЫЖОВА⁴**

Изменение морфофункционального состояния репродуктивных органов у крупного рогатого скота, находящегося в разных природных зонах с резко континентальным климатом, может привести к снижению воспроизводительной функции (И.М. Донник и др., 2005). Это требует глубокого понимания иммунобиологических, гормональных, биохимических механизмов, обеспечивающих регуляцию воспроизводительной функции животных с учетом их способности к адаптациям в разных экологических и технологических условиях (И.М. Донник с соавт., 2015). Мы впервые сравнили аутоиммунное состояние у голштинских быков-производителей отечественной и зарубежной селекции в возрасте 3-9 лет ($n = 101$) в условиях двух областей — Московской (АО «Головной центр по воспроизводству сельскохозяйственных животных») и Свердловской (ОАО «Уралплемцентр») в связи с количеством эндогенных гормонов в крови. В Свердловской области проявление аутоиммунитета (по реакции иммобилизации живчиков — РИМЖ) не выявили у 69 % быков-производителей, в Московской — у 83 %. Доля быков с высоким титром аутоиммунитета РИМЖ ($> 1:8$) составила около 3 % в Свердловской области и 8 % — в Московской. При титрах аутоиммунитета около 1:4 состояние животных носит обратимый характер и легко устраняемый при четком соблюдении технологических регламентов в течение двух циклов сперматогенеза. Сравнительно высокий титр зарегистрировали у быков в период более активной и интенсивной эксплуатации. Быки-голландцы различались по подверженности развитию аутоиммунного состояния в зависимости от происхождения. Более подверженными были производители канадской селекции, а самую низкую аутоиммунность отмечали у быков голландской селекции. Содержание эндогенных гормонов коррелировало с титром аутоиммунитета: с его повышением концентрация эндогенных гормонов снижалась, но в разной степени (тестостерона — на 38 %, эстрадиола — на 46 %), при этом колебания соотношения тестостерон/эстрадиол могли достигать 49 %. Таким образом, среди молодых быков-производителей (в возрасте 28 мес), независимо от происхождения, экологических и технологических условий содержания, доля животных с титром аутоиммунитета 1:4-1:8 выше, тогда как у большинства зрелых особей 35-месячного возраста аутоиммунное состояние не выявляется или проявляется слабо (титры аутоиммунитета 0-1:2). Следовательно, молодые быки в начале их интенсивного использования более подвержены различным воздействиям, нежели половозрелые производители.

Ключевые слова: аутоиммунность, быки-производители, тестостерон, эстрадиол, тироксин.

Известно, что воспроизводительная функция тесно взаимосвязана с метаболизмом и резистентностью организма, его адаптивным потенциалом (1). Отклонения в морфофункциональном состоянии репродуктивных органов у крупного рогатого скота, находящегося в различных природных зонах, может привести к половым расстройствам и ухудшению воспроизводительной способности (2). Так, у самок в условиях резко континентального климата снижается функция яичников, отмечается отсутствие первичных и вторичных фолликулов в стадии атрезии. В молочном скотоводстве до 95 % генетического прогресса популяции связывают с влиянием быков-производителей. Для обеспечения качественной спермопродукции необходимо соблюдать технологии кормления, содержания и взятия спермы, своевременно проводить системный многофакторный анализ поголовья, включая биохимические, гормональные, сперматологические, гистологические, иммунологические методы (выявление циркулирующих аутоантител к антигенам клеточных структур тестикулярного аппарата) и др. (3, 4).

У высокопродуктивных животных чистопородных линий выявляются нежелательные свойства — изнеженность, повышенная чувствительность к стрессам, патологическая реакция на неблагоприятные воздействия

внешней среды. Они восприимчивы даже к незначительным отклонениям от режима кормления и содержания и реагируют выраженным нарушением обмена веществ, затрагивающим иммунный статус. Это приводит к снижению продуктивных, репродуктивных качеств, преждевременной выбраковке животных и, как следствие, к большому экономическому ущербу (5).

Патогенез аутоиммунных заболеваний очень сложен и связан с взаимодействием многих эндогенных и экзогенных факторов (6). Антиспермальные антитела способны нарушать сперматогенез и приводить к патоспермии, препятствовать проникновению сперматозоидов через цервикальную слизь и оплодотворению яйцеклетки (7-10). Аутоиммунные реакции против сперматозоидов могут быть вызваны механической травмой, перегреванием, инфекциями репродуктивного тракта, крипторхизмом, простатитом (7, 11-14), наследственной предрасположенностью (15). Выработка антиспермальных антител считается одной из причин мужского бесплодия (13, 16-18), но они могут быть обнаружены в значимых количествах и у фертильных мужчин (18, 19).

Выяснить истинные причины снижения качественных характеристик спермы удается не всегда. Любая несбалансированность рациона по питательности (недостаток или избыток) или каким-либо компонентам отрицательно влияет на все этапы сперматогенеза: деление сперматогенного эпителия, формирование и созревание сперматозоидов, биохимический состав секретов добавочных половых желез, целостность гематотестикулярного барьера (20). В промышленном интенсивном животноводстве на физиологическое состояние и резистентность поголовья влияют многие технологические стрессы (21). Неблагоприятные экологические факторы (техногенное загрязнение среды, природно-климатические условия высокогорья) тоже изменяют биохимический статус животных. Неблагополучными экологическими зонами считаются районы вблизи промышленных предприятий, атомных, алюминиевых и металлургических заводов, которые загрязняют воду и корма для животных токсическими элементами (22). При негативных воздействиях, загрязнении тяжелыми металлами ослабляется естественная резистентность, гуморальный и клеточный иммунитет, возникают вторичные иммунодефициты и падает воспроизводительная способность (23).

В некоторых случаях аутоиммунность как следствие вторичного иммунодефицита может стать одной из основных причин нарушения воспроизводства у сельскохозяйственных животных. В зависимости от продолжительности действия фактора и его характера состояние аутоиммунности может носить временный и обратимый или продолжительный и необратимый характер, что существенно влияет на воспроизводительные способности самцов. Установлена отрицательная корреляция между наличием в аутосыворотке быков-производителей аутоантител к сперматозоидам и результативностью осеменения. У быков с наличием аутоантител к сперматозоидам достоверно снижается содержание спермиев в эякулятах и количество семени, пригодного для криоконсервации. В практической работе племенных предприятий важно систематически и своевременно выделять производителей — носителей спермальных аутоантител. Нормативные показатели иммунного статуса с учетом основных экологических факторов могут быть разработаны при обследовании популяций практически здоровых животных (24-26).

Длительное время у самцов репродуктивную и иммунную системы изучали независимо. Однако интерес к их взаимодействию, особенно к влиянию аутоиммунности на бесплодие или снижение мужской фертильности постоянно возрастает (13, 27). Аутоиммунный процесс в тестику-

лярном аппарате самцов рассматривают как этиологический фактор развития тестикулярной недостаточности, приводящей к снижению гормональной функции гонад (28). Действительно, у больных аутоиммунным орхитом выявлено достоверное ($P < 0,001$) уменьшением объема и массы обоих семенников, а в крови больных с аутоиммунным гипогонадизмом значительно снижено содержание тестостерона. Есть данные о взаимосвязи иммунной и гормональной систем (нарушения в одной ведет к сбою в другой). На высокопродуктивных коровах показано, что одновременная коррекция иммунного, гормонального и биохимического состояния животного дает более ощутимый эффект (29).

Сведения о воздействии антиспермальных аутоантител на оплодотворение противоречивы, нет единого понимания роли гуморального иммунитета при репродукции и антиспермальных аутоантител — в развитии бесплодия (7, 8, 30). Практически не ведутся клинические исследования аутоиммунного процесса в интерстициальных клетках Лейдига тестикулов, продуцирующих основной андроген — тестостерон (28). Отсутствует четкий алгоритм диагностики аутоиммунного гипогонадизма у самцов и самок, что затрудняет реальную оценку его распространенности и возможность коррекции. Дополнительным диагностическим критерием при этой патологии может быть наличие аутоантител к продуцирующим стероиды клеткам других эндокринных органов и неорганоспецифических антител. Разработка методов оценки влияния антиспермальных антител на оплодотворяющую способность сперматозоидов и мужское бесплодие имеет несомненное клиническое значение (31).

Нами впервые проведен комплексный иммунобиологический и гормональный мониторинг быков-производителей в условиях Московской и Свердловской областей с учетом страны происхождения, места нахождения и режима эксплуатации, возраста, внутривидовых различий (масти животных), гормонального статуса по тестостерону и эстрадиолу, а также концентрации предшественника этих гормонов — холестерина в сыворотке крови. Установлена взаимосвязь титра аутоиммунности с возрастом, происхождением и местом географического расположения животных, а также с количеством эндогенных гормонов, которое повышалось при снижении титра аутоиммунности. Среди молодых быков доля животных с проявлением аутоиммунности выше, тогда как у большинства зрелых особей аутоиммунное состояние не выявляется или проявляется слабо.

Цель исследований заключалась в оценке титра аутоантител и гормонального профиля быков-производителей при адаптации к разным условиям эксплуатации.

Методика. Наблюдения проводили на высокоценных быках-производителях отечественной и зарубежной селекции в возрасте 3-9 лет (всего $n = 101$) в условиях двух областей — Московской (АО «Головной центр по воспроизводству сельскохозяйственных животных», $n = 64$) и Свердловской (ОАО «Уралплемцентр», $n = 37$) в ноябре 2016 года. Кровь для анализа брали из яремной вены в стерильные пробирки. Сыворотку отделяли, образцы инактивировали при 56 °С в термостате в течение 30 мин и хранили при температуре ниже -18 °С до использования. Сперму брали индивидуально на искусственную вагину и после оценки сразу использовали в опыте.

Титр аутоантител к сперматозоидам определяли по реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ) в присутствии комплемента (И.И. Соколовская с соавт., 1990). Источником комплемента служила сыворотка крови морской свинки. Для РИМЖ использовали семя с подвижностью сперматозоидов 0,7 баллов и выше и концентрацией более 0,8 млрд/мл, предварительно

разбавленное 0,9 % раствором NaCl до концентрации 300 млн/мл. РИМЖ проводили на 32-луночных планшетах (ООО «МиниМед», Россия). Во все используемые лунки вносили по 0,1 мл 1 % NaCl. Первая верхняя лунка служила контролем, в следующую в вертикальном ряду добавляли 0,1 мл неразбавленной сыворотки крови исследуемого самца, в остальные лунки вертикального ряда — по 0,1 мл раститрованной сыворотки (разведения 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 и 1:32). Затем в каждую лунку помещали 0,1 мл сыворотки морской свинки в 10-кратном разведении и 0,1 мл разбавленного семени. Содержимое лунок перемешивали мягким покачиванием. Планшеты накрывали стеклянной крышкой и помещали, погрузив до половины высоты, в водяную баню (37 °С). Результаты учитывали через 2 ч. Об аутоиммунном статусе судили по формированию осадка на дне лунки. За титр аутоиммунности принимали последнее разведение сыворотки крови, при которой сперматозоиды подвергались иммобилизации. Реакцию проводили в 3-кратной аналитической повторности.

Концентрацию стероидных эндогенных гормонов тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием прибора Униплан АФГ-01 (ЗАО «Пикон», Россия) и набора реагентов для тестостерона Иммуно-ФА-ТС и эстрадиола Иммуно-ФА-Э (Россия). Содержание холестерина в сыворотке крови измеряли на автоматическом анализаторе ChemWell® 2902 («Awareness Technology, Inc.», США) с тест-набором фирмы «Spinreact» (Испания).

Средние (M) и стандартные ошибки средних ($\pm SEM$) рассчитывали с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office (MS Excel). Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты. При сравнении иммунобиологического статуса быков учитывали их местонахождение, климатическую зону, экологические факторы, возраст, породу и режим эксплуатации. Использованный тест (реакция иммобилизации сперматозоидов) основан на связывании циркулирующих в крови аутоантител к сперматозоидам с их поверхностными антигенами при смешивании в присутствии комплемента (табл. 1).

1. Титры аутоантител к собственным сперматозоидам в аутосыворотке крови быков-производителей разного происхождения на двух племенных предприятиях (ноябрь 2016 года)

Предприятие, область	Число быков (доля, %)	Учено результатов								
		всего (доля, %)	титр РИМЖ ⁺ (всего и доля от общего числа)					$M \pm SEM$		
			0	1:2	1:4	1:8	1:16	0-1:2	1:4-1:8	1:16
ОАО «Урал-племцентр» (Свердловская)	37 (100)	35 (94,59)	17 (48,57)	7 (20,00)	10 (28,57)	1 (2,86)	0	24 (68,57 \pm 7,85)	11 (31,43 \pm 7,85)	0
АО «ГЦВ» (Московская)	64 (100)	61 (95,31)	34 (53,12)	19 (29,68)	3 (4,69)	4 (6,25)	1 (1,56)	53 (82,81 \pm 4,72)	7 (10,94 \pm 3,90)	1 (1,56 \pm 1,55)
Разница относительно показателя в ОАО «Уралплемцентр»:								+14,24	-20,49*	\pm 1,56
Примечание. АО «ГЦВ» — АО «Головной центр по воспроизводству сельскохозяйственных животных». Титры оценивали в реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ).										
* Различия между животными, принадлежащими ОАО «Уралплемцентр» и АО «ГЦВ», статистически значимы при $P < 0,05$.										

Полученные данные свидетельствуют, что в целом самые лучшие показатели имели быки-производители, принадлежащие АО «ГЦВ», где 82,8 % поголовья (53 быка из 61) характеризовались отсутствием аутоантител или их самыми низкими титрами (0-1:2), то есть имели нормальный аутоиммунный статус. В ОАО «Уралплемцентр» этот показатель был меньше на 14 %, а число быков со сравнительно высокими титрами в РИМЖ

(1:4-1:8), наоборот, статистически значимо возросло относительно показателя у животных в АО «ГЦВ» ($P < 0,05$). В то же время индивидуальный анализ аутоиммунитета показал, что 10 из 11 быков из ОАО «Уралплемцентр» имели сравнительно низкий титр аутоантител — 1:4. Такой титр наблюдается при некотором ухудшении физиологического состояния вследствие причин технологического характера (при взятии спермы) и/или незначительного нарушения рациона (в основном при недостатке каротина). Наши предыдущие исследования показывают, что такое состояние аутоиммунитета носит обратимый характер и легко устраняется в течение одного или двух циклов сперматогенеза.

2. Титры аутоантител к собственным сперматозоидам в аутосыворотке крови у быков-производителей голштинской породы черно-пестрой масти в зависимости от возраста ($n = 35$, ОАО «Уралплемцентр», Свердловская обл., ноябрь 2016 года)

Возраст быков, мес	n	Титр РИМЖ ⁺						
		всего					доля от общего числа, % ($M \pm SEM$)	
		0	1:2	1:4	1:8	1:16	0-1:2	1:4-1:8
16-24	9	4	2	3	0	0	66,67±15,71	33,33±15,71
25-36	11	3	2	6	0	0	45,45±15,01	54,55±15,01
37-48	11	8	0	2	1	0	72,73±13,43	27,27±13,43
Старше 48	4	2	2	0	0	0	100	0

Примечание. Титры оценивали в реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ).

Анализ титров аутоантител у быков голштинской породы черно-пестрой масти разного возраста в ОАО «Уралплемцентр» (табл. 2) показал, что возраст существенно влияет на проявление аутоиммунитета. Аналогичные результаты получили и на быках-производителях в АО «ГЦВ» ($n = 15$; данные не приведены).

Сравнение титров аутоантител у быков голштинской породы разной селекции в двух племпредприятиях (табл. 3) выявило влияние происхождения и места эксплуатации животных на состояние их иммунной системы.

3. Титры аутоантител к собственным сперматозоидам в аутосыворотке крови у быков-производителей голштинской породы разной селекции в двух племпредприятиях (ноябрь 2016 года)

Страна происхождения	n	Титр РИМЖ ⁺							
		всего					доля от общего числа, % ($M \pm SEM$)		
		0	1:2	1:4	1:8	1:16	0-1:2	1:4-1:8	1:16
ОАО «Уралплемцентр» (Свердловская обл.)									
Нидерланды	11	5	3	3	0	0	72,73±13,43	27,27±13,43	0
Дания	10	8	—	1	1	0	80,00±12,65	20,00±12,65	0
Россия	5	1	2	2	0	0	60,00±21,91	40,00±21,91	0
АО «ГЦВ» (Московская обл.)									
Канада	30	5	11	5	7	2	53,33	40,00	6,67±4,03

Примечание. АО «ГЦВ» — АО «Головной центр по воспроизводству сельскохозяйственных животных». Титры оценивали в реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ). Прочерк означает отсутствие данных.

Быки-производители датской селекции в основном имели титры аутоиммунитета 0-1:2, среди быков канадской селекции такие титры были характерны примерно для половины особей, а аутоиммунные сдвиги выявили у значительной части популяции (у 40 %, что почти в 2 раза больше, чем у быков датской селекции). Среди канадских быков также выявили особей (6,7 %) с наибольшим титром в РИМЖ (1:16), что указывает на серьезные нарушения в иммунной системе. Оказалось, что это быки в возрасте 4-5 лет, которые более интенсивно эксплуатировались. Видимо, наблюдаемые отклонения были вызваны тем, что при активном использовании животных возможны алиментарные нарушения (из-за нескорректированных рационов) и, как следствие, снижение содержания каротина и витамина А в

крови до показателей, которые ниже нормативных. Также вероятны непреднамеренные нарушения регламента при взятии семени, чреватые мелкими травмами полового аппарата (известно, что это один из основных этиологических факторов аутоиммуности быков-производителей).

Для изучения иммунного статуса в зависимости от внутривидовых различий сравнили титры аутоиммуности у голштинов канадской селекции двух мастей (табл. 4). У быков черно-пестрой масти доля особей с достаточно высокими титрами составила 42,86 %, в то время как у голштинов красно-пестрой масти она была почти в 2 раза меньше. Тем не менее, окончательные выводы делать преждевременно, и требуется дальнейшее изучение выявленного феномена на большой выборке животных.

4. Титры аутоантител к собственным сперматозоидам в аутосыворотке крови у быков-производителей голштинской породы разной масти (АО «ГЦВ», Московская обл., ноябрь 2016 года)

Масть	n	Титр РИМЖ ⁺							
		всего					доля от общего числа, % (M±SEM)		
		0	1:2	1:4	1:8	1:16	0-1:2	1:4-1:8	1:16
Черно-пестрая	19	1	8	3	6	1	42,86±0,80	42,86±10,80	4,76±4,65
Красно-пестрая	11	4	3	2	1	1	53,85±15,03	23,08±11,69	7,62±7,34

Примечание. Титры оценивали в реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ).

При сравнении продукции эндогенных гормонов в зависимости от проявления аутоиммуности животных разделили на две группы — с титром в РИМЖ 0-1:2 (условное отсутствие проявлений аутоиммуности) и более 1:4 (разная степень аутоиммуности). В опыте использовали 24-40-месячных голштинских быков канадской селекции из АО «ГЦВ» (табл. 5). При этом отмечалась тенденция к снижению концентрации тестостерона (на 10 %) с увеличением титра аутоантител. По содержанию тироксина достоверных различий не наблюдали.

5. Содержание эндогенных гормонов (нмоль/л) в крови быков-производителей голштинской породы в зависимости от титра аутоантител к собственным сперматозоидам в аутосыворотке (M±SEM, АО «ГЦВ», Московская обл., ноябрь 2016 года)

Титр РИМЖ ⁺	n	Тироксин	Эстрадиол,	Тестостерон
0-1:2	22	66,50±9,64	0,087±0,050	16,81±5,33
1:4-1:16	18	66,22±10,16	0,087±0,080	15,13±5,55

Примечание. Титры оценивали в реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ).

Аналогичные исследования в ОАО «Уралплемцентр» также показали снижение количества тестостерона в крови с повышением титра РИМЖ (табл. 6), но на 38 %. Концентрация холестерина также увеличивалась (на 14 %), оставаясь в пределах физиологической нормы (см. табл. 6).

6. Содержание эндогенных гормонов и их предшественника холестерина в крови быков-производителей голштинской породы в зависимости от титра аутоантител к собственным сперматозоидам в аутосыворотке (M±SEM, ОАО «Уралплемцентр», Свердловская обл., ноябрь 2016 года)

Титр РИМЖ ⁺	n	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Холестерин, моль/л	Тестостерон/эстрадиол	Возраст, мес
Всего	34	17,5±3,1	0,44±0,21	3,50±0,10	5,2±1,6	35,1±3,1
из них:						
0-1:2	23	20,0±3,8	0,45±0,24	3,27±0,20	6,3±2,3	38,1±4,1
1:4-1:8	11	12,4±4,9	0,32±0,44	3,72±0,20	3,2±1,1	28,0±4,6
Разница		-37,9%	-46 %	+13,7 %	-48,9 %	-10,0

Примечание. Титры оценивали в реакции иммобилизации живчиков (РИМЖ).

Данные, полученные в разных регионах (см. табл. 5, 6), согласуют-

ся между собой, что указывает на взаимосвязь аутоиммунного и андрологического статуса по эндогенным гормонам.

Таким образом, изменение титров аутоиммунности у быков-производителей зависит от возраста. Повышенные титры (от 1:4 до 1:8) выявлены у более молодых животных (в возрасте 28 мес), меньшие (0-1:2) характерны для 35-месячных быков. Следовательно, молодые быки, в начале интенсивного использования сильнее подвержены влияниям факторов различной природы, тогда как половозрелые животные устойчивее к воздействиям. Соотношение тестостерон/эстардиол у 38-месячных производителей составило 6,3, что почти в 2 раза превышает аналогичный показатель у 28-месячных животных при более высоком титре аутоиммунности. По содержанию холестерина (предшественник почти всех половых гормонов) существенных различий у разновозрастных производителей мы не зафиксировали. Среди быков российской и канадской селекции оказалось больше животных со сравнительно высокой аутоиммунностью. Красно-пестрые голштины были более подвержены различным изменениям или повреждениям тестикулярного аппарата, нежели черно-пестрые (соответственно 7,62 и 4,76 %, титр 1:16). Статистически значимо возростали титры аутоантител у производителей голштинской породы из ОАО «Уралплемцентр». На наш взгляд, это связано с влиянием техногенных агентов в регионе. Однако повышение титра (1:4) обратимо и легко нормализуется за 1-2 цикла сперматогенеза при устранении этиологического фактора. Разработанный тест (определение антитестикулярных аутоантител в сыворотке крови в реакции иммобилизации живчиков с учетом концентрации эндогенных гормонов в крови) может использоваться как дополнительный метод диагностики аутоиммунного нарушения в репродуктивной системе самцов.

*¹ФГБНУ Федеральный научный центр
животноводства — ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск,
пос. Дубровицы, 60,
e-mail: ahmed.abilov@mail.ru ☒;*

*Поступила в редакцию
20 декабря 2017 года*

*²АО «Головной центр по воспроизводству
сельскохозяйственных животных»,
142143 Россия, Московская обл., Подольский р-н, пос. Быково,
ул. Центральная, 3,
e-mail: komnina@list.ru;*

*³ОАО «Уралплемцентр»,
620913 Россия, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 21 км,
e-mail: uralplem@mail.ru;*

*⁴ФГБОУ Российская академия менеджмента
в животноводстве,
142143 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Быково,
ул. Академическая, 9,
e-mail: elena@ramj.ru*

Sel'skokhozyaystvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2018, V. 53, № 2, pp. 293-301

AUTOIMMUNITY AND THE ENDOGENOUS HORMONE PROFILES OF BULL SIRES

A.I. Abilov¹, N.A. Kombarova², V.S. Myrnin³, S.V. Myrnin³, A.A. Gudilina³, E.A. Pyzhova⁴

¹Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Federal Agency of Scientific Organizations, 60, pos. Dubrovitsy, Podolsk District, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail ahmed.abilov@mail.ru (☒ corresponding author);

²Head Center for Reproduction of Farm Animals AO, 3, ul. Tsentralnaya, pos. Bykovo, Podolsk Region, Moscow Province, 142143 Russia, e-mail komnina@list.ru;

³Uralplemcentr OAO, 21 km, Siberian tract, Ekaterinburg, 620913 Russia, e-mail uralplem@mail.ru;

⁴Russian Academy of Livestock Management, 9, ul. Akademicheskaya, pos. Bykovo, Podolsk Region, Moscow Province, 142143 Russia, e-mail elena@ramj.ru

Abstract

Morpho-functional changes in reproductive organs of bulls due to the influence of continental climate with cold winters and hot summers can repress reproductive function (I.M. Donnik et al., 2005). It requires a deep knowledge of immunobiological, hormonal and biochemical mechanisms regulating the reproductive function in animals, with regard to their adaptability to various environmental and farming conditions (I.M. Donnik et al., 2015). Here, we compared for the first time the autoimmune state of domestic- and foreign-bred Holstein bull sires aged 3 to 9 years ($n = 101$) which were housed in two ecologically different regions, the Moscow Province (Head Center for Reproduction of Farm Animals) and the Sverdlov Province (Uralplemcenter, Regional Information and Selection Center). Autoimmunity detected by sperm immobilization test was unidentified in 69 % and 83 % of bull sires from the Sverdlov Region and the Moscow Province, respectively. The percentages of bulls with a high titer ($> 1:8$) of sperm immobilization comprised 3 % and 8 % in the Sverdlov Region and the Moscow Region, respectively. At the titers of approximately 1:4, the autoimmune anti-sperm state of the animals was reversible and easily restored following recommended technologies during two cycles of spermatogenesis. A comparatively high titer was recorded during more intense exploitation of bulls. The Holstein bulls of different origin also differed in susceptibility to developing the autoimmune anti-sperm response. The sires of the Canadian selection were more susceptible, while the lowest-level autoimmunity was characteristic of the Holland bulls. Endogenous hormone levels correlated with the autoimmunity: in case of the titer elevation, the endogenous hormone concentrations decreased, but unequally, i.e. by 38 % and 46 % for testosterone and estradiol, respectively. The variations in correlation between testosterone and estradiol could reach 49 %. The percentage of animals with the titers of 1:4 to 1:8 was higher among the young bull sires aged 28 months, while the anti-sperm antibodies were not revealed or autoimmunity was weakly expressed in the mature bulls aged 35 months, with the titers of 0 to 1:2. Therefore, the young bulls at the start of their intensive use are more susceptible to various impacts as compared to the pubertal sires.

Keywords: autoimmunity, bull sires, testosterone, estradiol, thyroxin.

REFERENCES

1. Wade G.N., Schneider J.E., Li H.Y. Control of fertility by metabolic cues. *Am. J. Physiol.*, 1996, 270(1 Pt 1): E1-19 (doi: 10.1152/ajpendo.1996.270.1.E1).
2. Donnik I.M., Bol'shakov V.N. V sbornike: *Nauchnye osnovy profilaktiki i lecheniya boleznei zhivotnykh* [In: Fundamentals of preventing diseases and animal therapy]. Moscow, 2005: 433-443 (in Russ.).
3. Shulman S., Hu C.Y. A study of the detection of sperm antibody in cervical mucus with a modified immunobead method. *Fertil. Steril.*, 1992, 58(2): 387-391 (doi: 10.1016/S0015-0282(16)55214-5).
4. Francavilla F., Romano R., Santucci R. Effect of sperm-antibodies on acrosome reaction of human sperm used for the hamster egg penetration assay. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1991, 25(2): 77-80 (doi: 10.1111/j.1600-0897.1991.tb01067.x).
5. Seliverstov V.V., Shakhov F.G. *Korreksiya ekologo-adaptatsionnoi teorii voznikoveniya, razvitiya massovoi patologii i zashchity zdorov'ya zhivotnykh v sel'skokhozyaistvennom proizvodstve* [Revision of eco-adaptation theory of origin and development of mass pathologies, and animal health protection in commercial farming]. Moscow, 2000 (in Russ.).
6. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(5): 340-350 (doi: 10.1056/NEJM200108023450506).
7. Bozhedomov V.A., Loran O.B., Sukhikh G.T. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 2001, 1: 72-77 (in Russ.).
8. Bohring C., Krause E., Habermann B., Krause W. Insolation and identification of sperm membrane antigens recognized by antisperm antibodies, and their possible role in immunological infertility disease. *Mol. Hum. Reprod.*, 2001, 7(2): 113-118.
9. Lombardo F., Gandini L., Lenzi A., Dondero F. Antisperm immunity in assisted reproduction. *J. Reprod. Immunol.*, 2004, 62(1-2): 101-109 (doi: 10.1016/j.jri.2003.08.005).
10. Clarke G. Etiology of sperm immunity in women. *Fertil. Steril.*, 2009, 91(2): 639-643 (doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.045).
11. Dimitrov D.G., Urbanek V., Zverina J., Madar J., Nouza K., Kinsky R. Correlation of asthenozoospermia with increased antisperm cell-mediated immunity in men from infertile couples. *J. Reprod. Immunol.*, 1994, 27: 3-12 (doi: 10.1016/0165-0378(94)90011-6).
12. Dimitrov D.G., Petrovska M. Effects of products of activated immune cells and recombinant

- cytokines on spontaneous and ionophore-induced acro-some reaction. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1996, 36(3): 150-156 (doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00156.x).
13. Walsh T.J., Turek P.J. Immunologic infertility. In: *Infertility in the male. 4th ed.* L.I. Lipshuitz, S.S. Howards, C.S. Niederberger (eds.). Cambridge University Press, Cambridge, 2009: 277-294 (doi: 10.1017/CBO9780511635656.017).
 14. Kurpisz M., Havryluk A., Nakonechnyj A., Chopyak V., Kamieniczna M. Cryptorchidism and long-term consequences. *Reprod. Biol.*, 2010, 10(1): 19-35 (doi: 10.1016/S1642-431X(12)60035-7).
 15. Omu A.E., al-Qattan F., Mohammed A. Expression of human leukocyte antigens in patients with autogenic and allogenic circulating antisperm antibodies. *Archives of Andrology*, 1996, 37(3): 155-162.
 16. Check J.H. The infertile male — diagnosis. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2006, 33(3): 133-139.
 17. Lee R., Goldstein M., Ullery B., Ehrlich J., Soares M., Razzano R., Herman M., Callahan M., Li P., Schlegel P., Witkin S. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J. Urology*, 2009, 181(1): 264-269 (doi: 10.1016/j.juro.2008.09.004).
 18. Naz R.K. Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2004, 51(5): 390-397 (doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00174.x).
 19. Bohring C., Krause W. The role of antisperm antibodies during fertilization and for immunological infertility. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005, 88: 15-26 (doi: 10.1159/000087818).
 20. Kombarova N.A., Abilov A.I. *Molochnoe i myasnoe skotovodstvo*, 2009, 3: 30-32 (in Russ.).
 21. Argunov M.N., Mel'nikova N.V. *Materialy I S'ezda veterinarnykh farmakologov Rossii* [Proc. I Congress of Russia Veterinary Pharmacologists]. Voronezh, 2008: 88-90 (in Russ.).
 22. Shakhov A.G. *Ekologicheskie problemy patologii, farmakologii i terapii zhitovnykh* [Ecological aspects of animal pathology, pharmacology and therapy]. Voronezh, 1997 (in Russ.).
 23. Topuriya G.M., Topuriya L.Yu. *Veterinariya Kubani*, 2011, 1: 22-23 (in Russ.).
 24. Kochetkov A.A., Abilov A.I., Tag T.A. Specificity of methods for revealed of sensitization against different nature antigens of ejaculates. *J. Reprod. Immunol.*, 1989, 15(Suppl. 1): 133 (doi: 10.1016/0165-0378(89)90275-1).
 25. Abilov A.I., Tag T.A. Bulls autoimmunity: Relationship with protein-vitamin A deficiency and its removed. *J. Reprod. Immunol.*, 1989, 15(Suppl. 1): 51 (doi: 10.1016/0165-0378(89)90122-8).
 26. Sokolovskaya I., Radchenkov V., Bronskaya A., Oyvadis R., Abilov A., Tag T., Solovyov N., Subbotin A., Oshadchuk V. The significance of female's immune reactions on foetus at pregnancy. I. The prenatal livability at experimental blockading of pregnant female's immune. *J. Reprod. Immunol.*, 1983, 5(Suppl. 1): 72 (doi: 10.1016/0165-0378(83)90161-4).
 27. Madar J., Urbanek V., Chaloupkova A., Nouza K., Kinsky R. Role of sperm antibodies and cellular of male to sperm in the pathogenesis of male infertility. *Ceska Gynecologie*, 2002, 67(1): 3-7.
 28. Yarnykh A.L., Vorokhobina N.V., Khokhlov P.P., Gzgzzyan A.M. *Meditinskaya immunologiya*, 2002, 4(2): 217-218 (in Russ.).
 29. Abilov A.I., Amerkhanov Kh.A., Eskin G.V., Fedorova E.V., Zhavoronkova N., Kombarova N.A., Varennikov M.V. *Zootekhniya*, 2013, 9: 25-28 (in Russ.).
 30. Shiraiishi Y., Shibahara H., Koriyama J., Hirano Y., Okazaki H., Minota S., Suzuki M. Incidence of anti-sperm antibodies in males with systemic autoimmune diseases. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2009, 61(3): 183-189 (doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00676.x).
 31. Nikolaeva M.A. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2005, 9(2): 56-60 (in Russ.).