

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Nevaisingumo ir alerginių ligų sąsajos

Studentė: Gabrielė Džiugaitė

V kursas, I grupė

Darbo vadovas: Prof., Dr. Violeta Kvedarienė

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: Doc., Dr. Kristina Garuolienė

Biomedicinos mokslų instituto direktorius: Prof., Dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Darbo įteikimo data: 2024-05-14

Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas: gabriele.dziugaite@mf.stud.vu.lt

2024

TURINYS

SANTRAUKA	4
ABSTRACT	6
SANTRUMPOS	8
ĮVADAS	10
LITERATŪROS APŽVALGA	12
1.1 Nėštumo svarba	12
1.2 Moterų nevaisingumas, dažniausios žinomos priežastys	12
1.2.1 Ovuliacijos sutrikimai	12
1.2.2 Endometriozė.....	13
1.2.3 Dubens, kiaušintakių ataugos	13
1.3 Imuninės ląstelės ir jų klinikinė reikšmė nėštumui	13
1.4 Neaiškios kilmės nevaisingumas	14
1.4.1 Neaiškios kilmės nevaisingumo nustatymas	14
1.4.2 Numanomos nepaaiškinto nevaisingumo priežastys	15
2. Padidėjusio jautrumo reakcijos.....	15
2.1 Padidėjusio jautrumo reakcijų ryšys su alergija	16
2.2 I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos mechanizmas.....	17
3. Alergenai ir alerginės ligos.....	18
4. Baltymų šeimos	19
5. Alerginių ligų diagnostika	21
5.1 Molekulinė alergijos diagnostika.....	21
5.2 „Allergy Explorer“ (ALEX ²).....	22
5.2.1 Tyrimo technologiniai principai	23
6. Manomos nevaisingumo ir alerginių ligų sąsajos.....	24
6.1 Alergija spermai	24
6.2 Kryžminė Can f 5 ir žmogaus PSA alergija	25
6.3 Alerginės ligos ir uždegimas	25
2. TYRIMO METODIKA	27
2.1 Tyrimo organizavimas.....	27
2.1.1 Pirmas etapas	27
2.2 Antras etapas	28
2.2.1 Mėginių surinkimas ir pasiruošimas tyrimui	28
2.2.2 Tiriamųjų skirstymas pagal vaisingumą.....	28
2.2.3 Tyrimui atlikti naudotas ALEX ² reagentų rinkinys (4 pav.)	29

2.2.4 Tyrimo atlikimui ir analizei naudota įranga	29
2.2.5 Specifinių IgE nustatymas (ALEX ²) metodu. Pasiruošimas tyrimui ir tyrimo atlikimo eiga ..	30
2.2.6 Statistinė duomenų analizė	31
3. TYRIMO REZULTATAI	33
4. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS.....	44
5. IŠVADOS.....	45
PADĖKA.....	46
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	47
PRIEDAI	51

SANTRAUKA

Magistrinio baigiamojo darbo autorė: VU MF Farmacijos studijų programos V kurso studentė Gabrielė Džiugaitė

Mokslinio darbo vadovė: Prof., Dr. Violeta Kvedarienė, VU MF Klinikinės medicinos institutas, krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, Vilnius, Lietuva.

Pavadinimas: Nevaisingumo ir alerginių ligų sąsajos

Darbo tikslas: Atlikti vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių moterų atvejų analizę, įvertinti alergijos buitiniams alergenams kliniką ir molekulinį komponentinį profilį.

Darbo uždaviniai: 1. Palyginti vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių moterų alerginių susirgimų dažnį. 2. Išanalizuoti vaisingų moterų ir moterų, kurioms yra diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas alerginių susirgimų klinikinės išraiškos skirtumus. 3. Palyginti molekulinio komponentinio profilio skirtumus.

Tyrimo metodai: Perspektyvusis stebimasis tyrimas buvo atliktas dviem etapais, remiantis patvirtintais Lietuvos bioetikos komiteto leidimais. Pirmojo etapo metu buvo vykdoma apklausa, apžiūra ir medicininių duomenų peržiūra. Remiantis įtraukimo ir neįtraukimo kriterijais į tyrimą atrinkta 40 pacienčių. Iš jų 16 neaiškios kilmės nevaisingumą turinčios moterys ir 24 vaisingos pacientės. Antrojo etapu metu buvo paimti veninio kraujo serumo ėminiai molekulinės alerginės diagnostikos ALEX² „Allergy Explorer“ tyrimui. Atlikta mažų imčių statistinė duomenų analizė naudojant Microsoft Excel 2016 ir R Commander (4.3.3 versija) su Rcmdr paketu (2.9-2 versija) programą.

Rezultatai: Pagal visų tiriamųjų anamnezę 14 (35,00%) pacienčių tvirtino, jog turi su alergija susijusių ligų, o 26 (65,00%) pacienčių teigė, jog jokių alerginių ligų neturi. Atskirai nevaisingų pacienčių grupėje alerginės ligos diagnozę turėjo 8 (50,00%) moterys, vaisingų – 6 (25,00%) pacientės. Sergamumo alerginėmis ligomis pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių parodė, jog abeiose grupėse yra didžiausias sergamumas atopiniu dermatitu. Vaisingų moterų grupėje 5 (21,00%) pacientės, nevaisingų - 5 (31,00%) moterys. Nepaisant to visos p reikšmės tarp tiriamųjų grupių yra >0,05, tai parodo, jog statistiškai reikšmingų skirtumų tarp alerginių ligų ir vaisingumo nėra. Pagal atlikto ALEX² tyrimo rezultatus buvo nustatytas pacienčių molekulinis komponentinis įsijautrinimo alergenams profilis. Bendrai 26 (65,00%) tiriamosios buvo jautrios bent vienam molekuliniam alerginiam komponentui, o 14 (35,00%) moterų neturėjo jokio jautrumo. Atsižvelgiant į pacienčių grupes 11 (69,00 %) neaiškios kilmės nevaisingumą turinčių, 11 (46,00%) vaisingų moterų pasižymi sensibilizacija bent vienam molekuliniam alerginiam komponentui. Pastebėtas statistiškai

reikšmingas sensibilizacijos namų dulkių erkių *D. pteronyssinus* (Der p 23) molekuliniam alerginiam komponentui skirtumas, kuomet p reikšmė $<0,05$ ($p=0,0488$). Tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pacienčių įsijautrinimo kitoms molekulinėms alerginiams komponentams grupėms nėra. Jautrumo visiškai nerasta pieno, kiaušinių, javų, prieskonių, sėklų ir kt. grupėse.

Išvados: 1. Nustatyta, jog neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčios pacientės į alerginius susirgimus yra linkusios dažniau nei vaisingos moterys. 2. Nustatyta, jog vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių moterų alerginių susirgimų klinika statistiškai reikšmingai nesiskyrė, abi tiriamosios grupės pasižymėjo didžiausiu atopinio dermatito sergamumu. 3. Nustatyti molekulinėms komponentams profilių skirtumai tarp tiriamųjų pacienčių, statistiškai reikšmingų skirtumų nepastebėta. Išskyrus Der p 23 molekulinį komponentą, kuris buvo statistiškai reikšmingas, jam didesnę įsijautrinimą turėjo neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčios moterys.

Raktiniai žodžiai: alerginės ligos, nevaisingumas, neaiškios kilmės nevaisingumas, ALEX2 Allergy Explorer, įsijautrinimas, molekuliniai komponentai.

ABSTRACT

The Author: Gabrielė Džiugaitė, 5th year student of Master's Degree in Pharmacy at Vilnius University, Faculty of Medicine

Academic supervisor: Prof., Dr. Violeta Kvedarienė, Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Chest Diseases, Immunology and Allergology, Vilnius, Lithuania.

Title: Correlation between Allergic Diseases and Infertility

The aim of the study: To perform a case-control analysis of fertile women and women diagnosed with infertility of unknown origin, to assess the clinical and molecular component profile of allergy to household allergens.

Objectives: 1. To compare the incidence of allergic disorders in fertile women and women with a diagnosis of infertility of unknown origin. 2. To analyse differences in the clinical presentation of allergic disorders between fertile women and women with a diagnosis of infertility of unknown origin. 3. To compare differences in molecular component profiles.

Materials and methods: The prospective observational study was conducted in two phases, based on the approvals of the Lithuanian Bioethics Committee. The first phase consisted of interviewing, examination and review of medical records. Based on inclusion and exclusion criteria, 40 patients were selected for the study. Of these, 16 women with infertility of unknown origin and 24 fertile patients. In a second step, venous blood serum samples were collected for the molecular allergy diagnostic ALEX² Allergy Explorer test. Statistical analysis of the small sample data was performed using Microsoft Excel 2016 and R Commander (version 4.3.3) with Rcmdr package (version 2.9-2).

Results: According to the medical history of all subjects, 14 (35.00%) patients claimed to have allergy-related diseases, while 26 (65.00%) patients claimed to have no allergic diseases. Separately, 8 (50.00%) women in the infertile group and 6 (25.00%) in the fertile group had a diagnosis of allergic disease. The distribution of the incidence of allergic diseases between the groups showed that both groups had the highest incidence of atopic dermatitis. In the fertile group there were 5 (21.00%) patients, in the infertile group - 5 (31.00%) women. Nevertheless, all p-values between the study groups are >0.05, indicating that there are no statistically significant differences between allergic diseases and fertility. The molecular component profile of allergen sensitisation of the patients was determined from the results of the ALEX² study. A total of 26 (65.00%) subjects were sensitised to at least one molecular allergenic component, while 14 (35.00%) women had no sensitisation. In terms of patient groups, 11 (69.00%) women with infertility of unknown origin, 11 (46.00%) fertile women

had sensitisation to at least one molecular allergenic component. There was a statistically significant difference in sensitisation to the molecular allergenic component of the house dust mite *D. pteronyssinus* (Der p 23), with a p-value <0.05 ($p=0.0488$). However, there were no statistically significant differences in the sensitisation of patients to other molecular allergic components. No sensitisation was found at all in the milk, egg, cereal, spice, seed, etc. groups.

Conclusions: 1. Patients with a diagnosis of infertility of unknown origin are more prone to allergic disorders than fertile women. 2. The allergic disease clinic of fertile women and women with a diagnosis of infertility of unknown origin did not differ statistically significantly, and both groups had the highest incidence of atopic dermatitis. 3. Differences in molecular component profiles were found between the subjects, with no statistically significant differences observed. With the exception of the Der p 23 molecular component, which was statistically significant, women with a diagnosis of infertility of unknown origin had a higher sensitivity to it.

Key words: allergic diseases, infertility, infertility of unknown origin, ALEX2 Allergy Explorer, sensitisation, molecular components.

SANTRUMPOS

PSO - Pasaulio sveikatos organizacija

PKS - Policistinių kiaušidžių sindromas

DUL - Dubens uždegiminė liga

EAACI - Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademija (*angl. European Academy of Allergy & Clinical Immunology*)

IgE – imunoglobulinas E

IgG – imunoglobulinas G

IgM – imunoglobulinas M

NK ląstelė – natūralioji žudikė ląstelė (*angl. Natural killer cell*)

FcεRI – imunoglobulino E receptoriai

Fc – pastovusis fragmentas (*angl. fragment crystallisable*)

CCD - kryžmiškai reaguojančius angliavandenių determinantės (*angl. cross-reactive carbohydrate determinants*)

Bet v 1 – beržo molekulinis alerginis komponentas

Cor a 1 – lazdyno riešuto molekulinis alerginis komponentas

Mal d 1 – obuolio molekulinis alerginis komponentas

Ara h 8 – žemės riešuto molekulinis alerginis komponentas

PR-10 – su patogeneze susijusių baltymų šeima

nsLTP – nespecifiniai lipidų pernašos baltymai

ALEX² – molekulinis komponentinis tyrimas makrogardele (*angl. Allergy Explorer*)

sIgE – alergenui specifinis imunoglobulinas E (*angl. allergen-specific IgE*)

ELISA – su fermentais susietas imunosorbentinis tyrimas (*angl. enzyme linked immunosorbent assay*)

Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6 – šuns molekuliniai alerginiai komponentai.

BSA – galvijų serumo albuminas (*angl. bovine serum albumin*)

HSPH – Žmogaus sėklinės plazmos jautrumas (*angl. seminal plasma hypersensitivity*)

SP – sėklinė plazma (*angl. seminal plasma*)

PSA – prostatos specifinis antigenas (*angl. prostate-specific antigen*)

TTP – laikas iki pastojimo (*angl. time to pregnancy*)

IAC – inovatyvios alergologijos centras

WAO – pasaulinė alergijos asociacija (*angl. World Allergy Organization*)

μ NK – gimdos natūraliosios žudikės ląstelės (*angl. uterine natural killer cells*)

IVADAS

Istoriškai nevaisingumas yra apibrėžiamas kaip reprodukcinės funkcijos sutrikimas, būklė, kuriai būdingas negalėjimas pastoti per 12 mėnesių ar ilgesnį laikotarpį, kada esant reguliariems lytiniais santykiams yra nenaudojamos kontracepcinės priemonės, padedančios išvengti nėštumo (1). Remiantis naujausiais pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, nuo nevaisingumo bendrai visame pasaulyje kenčia apie 17,5 % gyventojų. Vienas iš šešių žmonių bent kartą per savo gyvenimą yra susidūręs su nevaisingumu. Su šia problema susiduria tiek moteriškos, tiek vyriškos lyties atstovai (2). Mokslinių tyrimų duomenimis, apie 85% nevaisingumo atvejų priežasčių galima identifikuoti. Šios priežastys dažniausiai apima ovuliacijos sutrikimus, kiaušintakių ligas, vyriškojo faktoriaus nevaisingumą. Ir nors daugelį metų yra diskutuojama apie nevaisingumą ir priežastis, turinčias ryšį su šia problema, daugelis jų yra išaiškintos, tačiau likusius 15% atvejų vis dar galima priskirti neaiškios kilmės nevaisingumo kategorijai (3).

Kita savo aktualumo laikui bėgant neprarandanti problema yra alerginės ligos. Dažnai apibrėžiamos kaip netipinės imuninės sistemos padidėjusio jautrumo reakcijos, organizmui sukeliančios gausybę imunologinių pasekmių. Paskutiniaisiais duomenimis, alerginių ligų paplitimas pastaraisiais dešimtmečiais sparčiai didėjo. Šiuo metu beveik 30% Europos gyventojų kenčia nuo specifinės alergijos rūšies (4). Atsižvelgiant į tai, kaip žmogaus imuninė sistema reaguoja į alergeną, nekenksmingą medžiagą, iššaukiančią nenormalią imuninės sistemos reakciją, yra išskiriami alerginių ligų tipai ir su jais susijusios alerginės ligos, įskaitant alerginį rinitą, astmą, kontaktinį dermatitą (5). Ligos eigos sudėtingumą apsprendžia individualus organizmo imuninis atsakas, derinys tarp lėtinio uždegimo, audinių pakitimo, padidėjusio jautrumo. Todėl natūralu, jog alerginės ligos – pasaulinė problema, didelė sergamumo, mirtingumo, sveikatos priežiūros išlaidų dalis (6).

Pabrėžiant problemos aktualumą, abi šios būklės yra susijusios su hormonų ir imuninės sistemos veikla, kas kelia klausimą, ar tarp alerginių sutrikimų ir reprodukcinės sistemos egzistuoja priežastinė sąsaja. Ir nors koreliacija tarp alerginių sutrikimų ir nevaisingumo vis dar reikalauja tolimesnių tyrimų, tačiau remiantis esamais įrodymais, atskleidžiančiais, jog asmenys turintys alergijų dažniau susiduria su problemomis, susijusiomis su pastojimu, lyginant su populiacija, kuri yra sveika, galima daryti prielaidą, kad ryšys tarp alerginių ligų ir nevaisingumo egzistuoja (7).

Darbo tikslas: Atlikti vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių moterų atvejų analizę, įvertinti alergijos buitiniams alergenams kliniką ir molekulinį komponentinį profilį.

Uždaviniai:

1. Palyginti vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių moterų alerginių susirgimų dažnį.
2. Išanalizuoti vaisingų moterų ir moterų, kurioms yra diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas alerginių susirgimų klinikinės išraiškos skirtumus.
3. Palyginti molekulinio komponentinio profilio skirtumus.

LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Nėštumo svarba

Nėštumo ir gimdymo svarba yra neatsiejama išsivysčiusių bei besivystančių šalių dalis (1). Siekis turėti vaikų - psichologiškai įgimtas poreikis, pabrėžiantis žmogiškąją prigimtį, turintis ilgalaikį ir svarbų poveikį įvairioms gyvenimo sritims (2). Tai istorinis ir reikšmingas būdas išlaikyti tarpasmeninius santykius bei asmeninį tapatumą ir vientisumą kasdiniame gyvenime. Kita vertus, negalėjimas pastoti yra kliūtis, stabdanti moteris nuo vertybių, kurios yra susijusios su vaikų gimdymu, taip pat idealių tarpasmeninių santykių santuokoje, šeimoje bei visuomenėje įgyvendinimu. Mokslinių šaltinių duomenimis, nevaisingumas yra tapęs rimta socialinio streso bei izoliacijos, psichologinių problemų, įskaitant nerimą bei depresiją, dalimi (3).

1.2 Moterų nevaisingumas, dažniausios žinomos priežastys

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) atlikto tyrimo duomenimis, moterų nevaisingumą dažniausiai lemiantys veiksniai apima: ovuliacijos sutrikimus - 25 %, endometriozę – 15%, dubens sąaugų susidarymą - 12 %; kiaušintakių užsikimšimus - 11 %, kitas kiaušintakių ir gimdos anomalijas - 11% bei hiperprolaktinemiją - 7% (4).

1.2.1 Ovuliacijos sutrikimai

Kiaušialąsčių gamybos sutrikimai yra dažna moterų nevaisingumo priežastis. Dažniausiai pasitaikantys oocitų gamybos sutrikimai yra anovuliacija, oligoovuliacija, folikulų skaičiaus mažėjimas ir kiaušidžių folikulų senėjimas, dėl kurių suprastėja oocitų kokybė bei funkcija, apibūdinama kaip sumažėjęs kiaušidžių rezervas (5).

PSO suskirstė ovuliacijos sutrikimus į keturias klases:

- Hipogonadotropinę hipogonadinę anovuliaciją: t. y. hipotalaminę amenoreją;
- Normogonadotropinę normoestrogeninę anovuliaciją, dar žinomą kaip policistinių kiaušidžių sindromą (PKS);
- Hipergonadotropinę hipoestrogeninę anovuliaciją arba priešlaikinį kiaušidžių nepakankamumą;

- Hiperprolaktineminę anovuliaciją (hipofizės adenomą) (4).

Oligoovuliacija arba anovuliacija yra nevaisingumą lemiantys veiksniai, dėl kurių reguliariai, kas mėnesį, neišsiskiria kiaušialąstė, dėl to nėra sudaromos apvaisinimui reikalingos sąlygos, apribojama galimybė pastoti (4).

1.2.2 Endometriozė

Endometriozė, apibrėžiama kaip gimdos gleivinės audinio išvešėjimas už gimdos ertmės ribų, dažniausiai pasireiškia reprodukcinio amžiaus moterims. Paprastai aptinkama dubenyje, tačiau gali būti paplitusi visame pilve (6). Endometriozė skirstoma į keturias stadijas: I stadija yra minimali, o IV stadija - sunki. Yra žinoma, kad endometriozė sukelia nevaisingumą, tačiau manoma, kad patofiziologija keičiasi priklausomai nuo stadijos. I ir II stadijų nevaisingumas yra siejamas su uždegimu, kai padidėja uždegimo procese dalyvaujančių ląstelių, tokių kaip prostaglandinai, citokinai, makrofagai ir natūraliosios ląstelės žudikės, gamyba. Dėl uždegimo sutrinka kiaušidžių ir kiaušintakių funkcija, todėl sutrinka folikulų formavimasis, apvaisinimas ir embriono implantacija. III ir IV stadijos susijusios su dubens sąaugomis ir (arba) kitomis anomalijomis, iškreipiančiomis dubens anatomiją, dėl ko pablogėja kiaušintakių judrumas, kiaušialąsčių išsiskyrimas bei spermatozoidų judrumas (4). Taigi, endometriozė yra uždegiminė nuo estrogenų priklausoma liga, pažeidžianti lytines ląsteles ir embrionus, kiaušintakius ir embrionų transportavimą, visi šie pakitimai gali būti susiję su nevaisingumu (7).

1.2.3 Dubens, kiaušintakių ataugos

Didžiąją dalį moterų nevaisingumo atvejų lemia dubens ir kiaušintakių sąaugos bei gimdos ir kiaušintakių anomalijos. Infekciniai procesai pilve yra pagrindinė dubens ir kiaušintakių sąaugų priežastis. Nereta nevaisingumo priežastis yra dubens uždegiminė liga (DUL). Mikroorganizmas, sukiantis didžiausią nevaisingumo riziką dėl DUL, yra *Chlamydia trachomatis* (4).

1.3 Imuninės ląstelės ir jų klinikinė reikšmė nėštumui

Moterų reprodukcinėje sistemoje imuninės ląstelės turi didelę reikšmę. Pradedant vaisiaus ir motinos imuninės tolerancijos buvimo būtinybe, kad nėštumo metu būtų išvengta vaisiaus atmetimo,

motinos imuninė sistema turi apsaugoti vaisių nuo kenksmingų endogeninių ir egzogeninių antigenų, įskaitant susijusius su virusinėmis bei bakterinėmis infekcijomis (8). Įvairios imuninės sistemos ląstelės, tokios kaip dendritinės ląstelės, makrofagai, NK ląstelės, T limfocitai, makrofagai, putliosios ląstelės ir neutrofilai, skirtingu santykiu vyrauja moterų reprodukcinės sistemos organuose reikšmingai prisidedamos prie imuninės sistemos moduliacijos motinos ir vaisiaus jungtyje (9). Imuninė pusiausvyra yra neatsiejama sėkmingos nėštumo eigos palaikymo dalis, kadangi šios pusiausvyros sutrikimas gali tapti komplikacijų, įskaitant nevaisingumą, persileidimą, priešlaikinį gimdymą, priežastimi (8).

1.4 Neaiškios kilmės nevaisingumas

Įprastai per pirmuosius 12 mėnesių po nesaugių lytinių santykių maždaug 84 % porų pastoja natūraliai. Jei poroms nepavyksta pastoti natūraliai, kai kurios iš jų kreipiasi medicininės pagalbos. Šioms poroms atliekamas standartinis vaisingumo tyrimas, kuris paprastai apima išsamią anamnezę ir fizinę apžiūrą, skirtą požymiams ir simptomams įvertinti, kad būtų galima nustatyti diferencinę diagnozę (10). Nepaaiškinamas nevaisingumas paprastai reiškia diagnozę, arba diagnozės nebuvimą, poroms, kurioms visi nevaisingumo požymiai ir standartiškai atliekamų tyrimų rezultatai yra normalūs (11). Tyrimų duomenimis maždaug 60% porų diagnozuojamas tam tikros formos vyrų ir (arba) moterų nevaisingumas. Likusioms poroms, kurių vaisingumo tyrimo metu nenustatoma jokių pakitimų, diagnozuojamas nepaaiškinamas nevaisingumas (10). Šiuo terminu apibūdinama 30-40 proc. nevaisingų porų (12). Taigi, nepaaiškinamas nevaisingumas apibrėžiamas kaip nepastojimas, turint 12 mėnesių nesaugius lytinius santykius, nepaaiškinamas kita žinoma nevaisingumo priežastimi (10).

1.4.1 Neaiškios kilmės nevaisingumo nustatymas

Pirmas žingsnis siekiant nustatyti nevaisingumą apima išsamų gydytojo medicininės bei reprodukcinės poros istorijos vertinimą bei fizinę apžiūrą, siekiant identifikuoti galimus rizikos veiksnius ar kitas sveikatos problemas, kurios gali turėti įtakos nevaisingumo pasireiškimui (11). Įtariant neaiškios kilmės nevaisingumą svarbu atlikti reprodukcinis tyrimus. Standartiškai atliekamas moters hormonų lygio tikrinimas, ovuliacinės būklės stebėjimas bei ištyrimas, kiaušintakių praeinamumo įvertinimas, gimdos ertmės arba kiaušidžių ultragarsinis tyrimas bei spermos analizė (vyrams). Jei atlikus anksčiau minėtus vertinimus gaunami normalūs rezultatai, gali būti tikslinga atlikti papildomus tyrimus nevaisingumo etiologijai nustatyti. Kita vertus, daugeliui asmenų, kurių nevaisingumas yra nepaaiškinamas, papildomas vertinimas gali neatskleisti aiškios

priežasties. Tokiais atvejais tikėtina, kad arba poros natūralus vaisingumas yra ties apatine normos riba ir tikrosios priežasties nėra, arba yra tam tikra anomalija, kurios dar negalima nustatyti dabartinais diagnostiniais tyrimais. Taip pat svarbu pabrėžti, jog daugelis nepaaiškinkamo nevaisingumo atvejų galimai yra kelių veiksnių, iš kurių nė vienas atskirai reikšmingai nesumažina vaisingumo, rezultatas (13).

1.4.2 Numanomos nepaaiškinkamo nevaisingumo priežastys

Dabartinis reprodukcinės sistemos vertinimas nėra pakankamai išsamus, neretai nepaaiškinkamas nevaisingumas gali atsirasti dėl kokio nors subtilaus, nenustatyto reprodukcinio proceso defekto arba dėl mažesnio poros vaisingumo (11). Ir nors keletas vaisingumo proceso etapų nėra išsamiai ištirti arba negali būti tiksliai ištirti, kai pasiekama nepaaiškinkamo nevaisingumo diagnozė, ši gali apimti įvairialypę būklių grupę, įskaitant galimą gimdos kaklelio, endometriumo, kiaušintakių, pilvaplėvės ar vyriškojo faktoriaus sutrikimų paslėptus veiksnius, kurie gali būti susiję, net esant normaliam pagrindiniam įvertinimui (14).

Defektinės kiaušialąstės, ypač senstant pacientams, yra svarbi nevaisingumo priežastis, kurią sunku įvertinti. Yra žinoma, jog paprastai moterų vaisingumas mažėja didėjant amžiui (15). Todėl atskirti neaiškios kilmės vaisingumą nuo su amžiumi susijusio nevaisingumo darosi vis sudėtingiau. Pagal dabartinius statistinius duomenis, buvo įrodyta, kad klaidingai teigiamų neaiškaus nevaisingumo diagnozių skaičius sparčiai didėja po 35 metų ir viršija 50 % moterims, pradėjusioms siekti nėštumo po 37 metų (12).

Tyrimų duomenimis, nevaisingų moterų, kurioms diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas, pradinės ir klinikinės charakteristikos skiriasi, palyginti su kitomis nevaisingumo rūšimis. Moterys, turinčios nepaaiškinkamą nevaisingumą, pasižymi subtiliais hormonų pokyčiais, matuojamais per menstruacinį ciklą ir skirtingais endometriumo genų raiškos modeliais embriono implantacijos metu, palyginti su vaisingomis moterimis (12).

2. Padidėjusio jautrumo reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcijos yra apibrėžiamos kaip perdėtos arba netinkamos imunologinės reakcijos, atsirandančios reaguojant į antigeną ar alergeną (16). Atsižvelgdami, kad skirtingi imuniniai mechanizmai sukelia skirtingas padidėjusio jautrumo reakcijas, XX amžiaus pradžioje du imunologai (P. G. H. Gell ir R. R. A. Coombs) pasiūlė klasifikavimo schemą, pagal kurią galima

atskirti įvairius padidėjusio jautrumo tipus (17). Tradiciškai padidėjusio jautrumo reakcijos pagal imuninio atsako tipą ir efektoriaus mechanizmą, kuris sukelia ląstelių ir audinių pažeidimą, yra klasifikuojamos į I, II, III ir IV tipų reakcijas (18):

- I tipo reakcijas sukelia alergenui specifinis imunoglobulinas E (IgE), susijungęs su didelio giminingumo FcεRI receptoriais, esančiu ant putliųjų ląstelių bei bazofilų. Alergenai prisijungus prie šių receptorių, išsiskiria biologiškai aktyvios medžiagos (pvz., histaminas), sukeliančios alergines ligas ir (arba) anafilaksiją;
- II tipo reakcijoms būdingas imunoglobulinas G (IgG) arba imunoglobulinas M (IgM) prisijungimas prie savųjų antigenų ląstelių paviršiaus, galintis sukelti audinių pažeidimą, aktyvuodamas fagocitozę, į komplementą nukreiptą citotoksiškumą ir (arba) nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksiškumą, kuomet pažeistos ląstelės yra sunaikinamos;
- III tipo reakcijas sukelia IgG arba IgM ir antigenų imuniniai kompleksai, kurie nusėda audiniuose ir sukelia jų pažeidimą, sukeldami komplemento fiksaciją ir vėlesnę uždegiminę reakciją;
- IV tipo reakcijos yra lėto tipo reakcijos, kurios vyksta dalyvaujant T ląstelėms. IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos atsiranda dėl įprastai nebūdingo T ląstelių suaktyvėjimo (19).

Dėl tiksliosios diagnostikos priemonių naudojimo plėtros ir spartaus augimo yra nustatomi nauji įvairių alerginių ligų endotipai, skatinantys perėjimą nuo ligos aprašymo, orientuoto į simptomus, prie gilesnio supratimo apie ligos kilmę ir jos mechanizmus organizme. Todėl šiai dienai remiantis ankstesnėmis XX a. pradžios klasifikacijomis įprastai naudojama padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacija buvo praplėsta. IVa-c tipai konkretizuojami ir detalizuojami pagal dabartinę I, II ir III tipų padidėjusio jautrumo reakcijų supratimą. V-VI tipai yra susiję su epitelio barjero defektais ir medžiagų apykaitos sukeltais imuninės sistemos sutrikimais. VII tipui priskiriamos tiesioginės ląstelių ir uždegiminės reakcijos į chemines medžiagas (20).

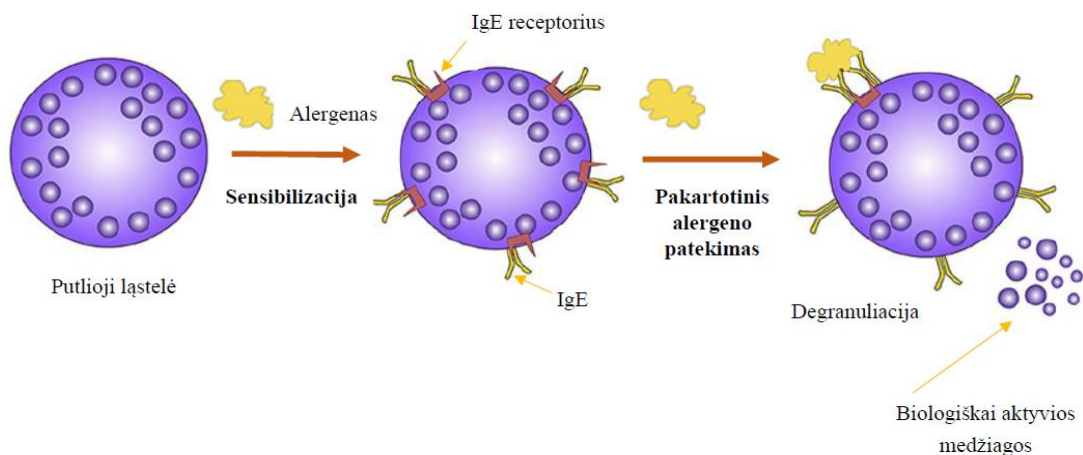
2.1 Padidėjusio jautrumo reakcijų ryšys su alergija

Alerginės ligos priskiriamos padidėjusio jautrumo reakcijų I bei IV tipams. Šiai dienai didžiausia problema yra I tipo padidėjusio jautrumo sukeltos reakcijos. I tipo padidėjęs jautrumas apibūdinamas kaip alerginė reakcija, kurią sukelia pakartotinis sąlytis su tam tikro tipo aplinkoje esančia medžiaga - alergenu. Ši reakcija dar vadinama tiesiogine padidėjusio jautrumo reakcija, nes ji prasideda greitai, per kelias minutes nuo antigeno poveikio. Tiesioginis padidėjęs jautrumas, kurį sukelia aplinkos antigenams būdingi imunoglobulino E antikūnai ir putliosios ląstelės, kurių

poveikyje yra skatinamas histamino ir kitų uždegime dalyvaujančių mediatorių išsiskyrimas, tai labiausiai ištirtas padidėjusio jautrumo reakcijų tipas (16). Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) tyrimų duomenimis, šiuo metu 30 proc. europiečių jaučia alergijos simptomus, o beveik pusė atvejų lieka nediagnozuota. Manoma, kad po penkerių metų kas antras europietis turės kokią nors alergiją (21). Pasaulyje alerginių ligų paplitimas sparčiai didėja tiek besivystančiose, tiek išsivysčiusiose šalyse. Kai kurie tyrimai rodo, kad išsivysčiusiose šalyse alergijos sutrikimai yra gerokai dažnesni, palyginti su besivystančiomis šalimis. Asmenų sergamumo alergija polinkį daugiausia sudaro genetiniai ir aplinkos veiksniai. Iš viso 8-10 % pasaulio gyventojų serga viena ar keliomis alerginėmis ligomis - nuo lengvo rinito iki astmos ar sunkios anafilaksijos (22).

2.2 I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos mechanizmas

I tipo padidėjusio jautrumo reakcija apima du etapus (1 pav.). Alerginis imuninis atsakas prasideda sensibilizacijos etapu, kai pacientas pirmą kartą susiduria su alergenu. Daugeliui jautrių asmenų klinikiniai požymiai šioje fazėje nepasireiškia (18). Antigenas (alergenai) pateikiamas imuninei sistemai, to pasekoje prasideda specifinių Th2 limfocitų gamyba. Dėl Th2 ląstelių išskiriamų citokinų skatinama IgE gamyba plazminėse ląstelėse (23). Įsijautrinimas įvyksta kai specifiniai alergenui IgE per Fc fragmentus prisijungia prie didelio giminingumo IgE receptoriaus (FcεRI), esančio daugiausia ant putliųjų ląstelių (audiniuose) ir bazofilų (kraujotakoje). Antrasis etapas įvyksta antrą kartą susidūrus su tuo pačiu alergenu. Laisvas alergenas prisikabina prie dviejų šalia esančių IgE molekulių Fab fragmentų, esančių ant efektorinių ląstelių, įskaitant bazofilus ir putliąsias ląsteles (18,24). Šis procesas sukelia ląstelių degranuliaciją, kuomet išsiskiria iš anksto sukauptos biologinės medžiagos, tokios kaip histaminas, heparinas, proteazės (pvz., triptazė) ir kai kurie citokinai, taip pat naujai susidarę mediatoriai, tokie kaip prostaglandinai, leukotrienai ir adenozino nukleotidai (20).



1 pav. Pirmo tipo padidėjusio jautrumo reakcija (24).

3. Alergenai ir alerginės ligos

Alergenas – bet kokia molekulė, prieš kurią gaminasi specifinis IgE, kuris geba prisijungti prie alergeno taip sukeldamas padidėjusio jautrumo alergines reakcijas (25). Alergenai 99% atvejų yra baltymai, kurių molekulinė masė svyruoja nuo 10 iki 40 kDa (16). Tačiau yra ir išimčių, glikanams priklausantys kryžminiu reaktyvumu pasižyminti karbohidratinė determinantė (CCD) ir alfa-gal taip pat priskiriami alergenams, kadangi gali šie jungtis su IgE. Klasikiniai alergenai, sukeltantys I tipo padidėjusį jautrumą, yra žiedadulkės (medžių, žolių ir piktžolių), namų dulkių erkutės, pelėsių sporos, tarakonai, gyvūnų pleiskanos, seilės ir šlapimas (pvz., kačių, šunų, žiurkėnų, jūrų kiaulyčių), vabzdžių nuodai (pvz., bičių, vapsvų, skruzdėlių), maisto produktai (pvz., žemės riešutai, medžių riešutai, pienas, kiaušiniai, žuvis, vėžiagyviai, soja, kviečiai, vaisiai, daržovės) (20).

Pagal patekimo būdą alergenai skirstomi į įkvėpiamuosius, maisto, kontaktinius bei injekcinius. Dauguma alerginių reakcijų atsiranda reaguojant į alergenų, kurie patenka į organizmą įkvėpus arba nurijus. Alerginis atsakas priklauso nuo poveikio būdo (17). Neretai viename alergenų šaltinyje galima rasti daugiau nei 10 skirtingų alergijų sukeliančių baltymų, visi jie skiriasi savo gebėjimu sukelti įsijautrinimą bei klinikinius simptomus (25). Kliniškai reikšmingą įsijautrinimą dažniausiai sukelia vadinami didieji alergenų šaltinyje esantys ir jam specifiški alergenai, taip vadinami dėl to, nes jiems įsijautrinę daugiau nei 50% alergiškų pacientų. Yra žinoma, jog alergenai geba sukelti kryžmines reakcijas, kuomet šie prisijungia prie to paties antikūno (26). Alergenai, skirdamiesi savo pobūdžiu, jautrumo laipsniu ir šaltiniu, paveikia daugybę organų sistemų, įskaitant kraujotakos, širdies, virškinimo ir kvėpavimo sistemas (22).

4. Baltymų šeimos

Didžioji dauguma alergenų priklauso atskiroms baltymų šeimoms, kurios skiriasi savo struktūra bei biologine funkcija (1 Lentelė). Šiai dienai yra identifikuota virš 1000 baltymų, turinčių specifinius pavadinimus. Alergenų nomenklatūra yra pagrįsta moksliniais (lotyniškais) pavadinimais. Pavyzdžiui, pagrindinis beržo žiedadulkių Bet v 1 alergenai pavadintas pagal mokslinį medžio pavadinimą. *Betula verrucosa* - *Betula* yra gentis, *verrucosa* - rūšis. Pirmosios trys genties (Bet) raidės ir pirmoji rūšies raidė (v) kartu sudaro pagrindinį alergenų pavadinimą, po kurio toliau eina skaičius. Paprastai numeris nurodomas pagal atradimo eiliškumą, dėl to Bet v 1 beržo žiedadulkių alergenai, kuris buvo atrastas pirmas. Susiję (dažnai kryžmiškai reaguojantys) skirtingų rūšių, genčių, šeimų ar net eilių alergenai gauna tą patį numerį, jei šis dar nėra užimtas. Taigi, lazdyno Bet v 1 homologas yra Cor a 1, o obuolyje - Mal d 1, bet žemės riešutuose - Ara h 8, kadangi 1-7 numerius jau užėmė anksčiau aprašyti žemės riešutų alergenai (25).

Baltymai, kurie priklauso tai pačiai šeimai, pasižymi gebėjimu sukelti kliniškai reikšmingas kryžmines reakcijas. Kryžminės reakcijos yra sukkeliamos alergenai prisijungus prie to paties antikūno. Reakcijų pasireiškimui turi reikšmės skirtingos alergeno šaltinio rūšys ir taksonominės sąsajos. Dažniausiai kryžmiškai reaguoja tie baltymai, kurių amino rūgščių sekos yra kuo labiau panašios viena į kitą. Būdingas stipresnis antikūno prisijungimas prie alergeno, kuris sukėlė stipresnę pirminę sensibilizaciją (27).

1 Lentelė. Pagrindinės su alergija susijusios kliniškai reikšmingos baltymų šeimos ir jų savybės (27,28).

Baltymų šeimos pavadinimas	Pagrindinės savybės
Su patogenezę susiję (PR-10) baltymai, Bet v1 homologai	Alergenų komponentai randami žiedadulkėse, daržovėse, vaisiuose, riešutuose, dauguma jų jautrūs karščiui bei virškinimui, todėl termiškai apdorotas maistas dažnu atveju yra gerai toleruojamas, neretai susiję su vietiniais simptomais, pasižymi įvairaus dažnio kryžminėmis reakcijomis.
Nespecifiniai lipidų pernašos baltymai (nsLTP)	Alergenai aptinkami daržovėse ir vaisiuose, riešutuose, žiedadulkėse, atsparūs karščiui bei virškinimui, kaip maisto alergenai dažnai siejami su sunkiomis, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis, pasižymi įvairaus dažnio kryžminėmis reakcijomis.

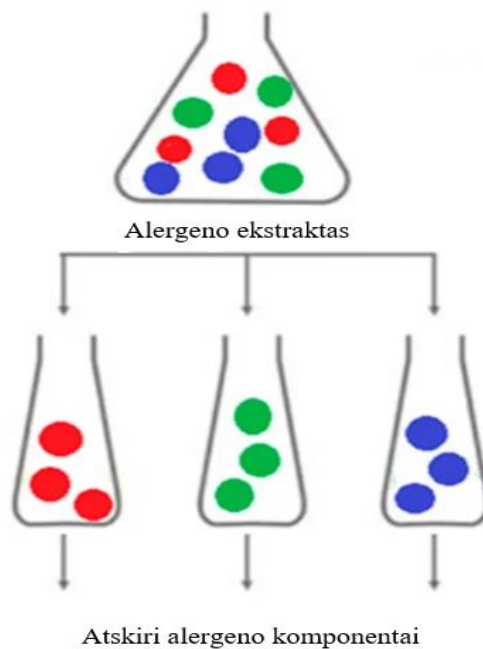
Saugojimo (kaupimo) baltymai	Identifikuojamos trys pagrindinės kaupimo baltymų šeimos, joms priklauso baltymai, kurie sukelia reikšmingus alerginius simptomus: 2 S albuminai, (prolaminai), 7 S globulinai (vicilinai), 11 S globulinai (leguminai). Alergenų komponentai sutinkami riešutuose, grūduose, sėklose. Atsparūs karščiui bei virškinimui, siejami su sunkiomis alerginėmis reakcijomis, pasižymi retomis kryžminėmis reakcijomis tarp šios šeimos skirtingų baltymų.
Tropomiozinas	Alergenas, aptinkamas namų dulkių erkėse, vėžiagyviuose, tarakonuose bei kituose vabzdžiuose, apvaliosiose kirmėlėse, moliuskuose. Atsparūs karščiui bei virškinimui, kaip maisto alergenai dažnai siejami su sunkiomis, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis, kryžminės reakcijos tarp šios baltymų šeimos narių – dažnos.
Lipokalinai	Alergenų komponentas, kuris randamas kailiniuose gyvūnuose, didžiausia koncentracija aptinkama žinduolių išskyrose ir pleiskanose, šie alergenai yra plačiai paplitę aplinkoje, dažnai nusėda ant įvairių paviršių. Būdingos įvairaus dažnio šios baltymų šeimos narių kryžminės reakcijos.
Parvalbuminai	Alergenų komponentai esantys žuvyse, varliagyviuose. Labai stabilūs baltymai atsparūs karščiui bei virškinimui, kaip maisto alergenai itin dažnai yra susiję su sunkiomis sisteminėmis alerginėmis reakcijomis, būdingos labai dažnos šios šeimos kryžminės reakcijos.
Serumo albuminai	Alergenų komponentai, esantys gyvūnų seilėse, šlapime, pleiskanose, serume bei mėsoje. Kaitinant bei virškinant suyra ne visada. Galimos retos reakcijos į maistą, pasižymi dažnomis serologinėmis šios baltymų šeimos kryžminėmis reakcijomis.
Polkalcinai	Alergenų komponentai, kurie sutinkami grūdinėse kultūrose, medžiuose, žolių žiedadulkėse, būdingos dažnos šios baltymų šeimos narių kryžminės reakcijos.
Profilinai	Augalinės kilmės maisto produktuose, žiedadulkėse esantys alergenų komponentai. Neatsparūs karščiui bei virškinimui. Įsijautrinimas paprastai retai siejamas su klinikiniais simptomais, nors įmanoma kartais pasitaikanti vietinių ar net sunkių reakcijų tikimybė, kryžminės reakcijos tarp šios šeimos narių – dažnos.

5. Alerginių ligų diagnostika

Alerginių ligų diagnostika prasideda gydytojo atliekama paciento anamneze bei fizine apžiūra. Siekiant nustatyti tikslią alerginių ligų diagnozę ir taikyti optimalų gydymą, gali būti atliekami papildomi tyrimai. Tyrimai, naudojami diagnozuojant alergines ligas, gali būti suskirstyti į *in vivo* (pvz. odos dūrio, provokacinius) arba *in vitro* tyrimus (laboratorinius). Odos dūrio mėginių tyrimas – dėl greito atlikimo ir paprastumo, dažniausiai naudojamas metodas. Laboratoriniai tyrimai naudojami detalesniam ištyrimui ir paciento įsijautrinimo profiliui nustatyti. Šiai dienai plačiausiai naudojamas IgE ištyrimas paciento kraujo serume, kurio tikslas nustatyti specifinius IgE prieš pavienius alergenų (pavienių alergenų tyrimas) arba specifinius IgE prieš eilę alergenų ir jų molekulių (dauginis tyrimas) (29).

5.1 Molekulinė alergijos diagnostika

Molekulinė alergijos diagnostika apima alergenų molekulių naudojimą, siekiant diagnozuoti alergines ligas. Diagnostikai pasitelkiami iš natūralių šaltinių išskirti alergenų baltymai arba rekombinantiniai alergenų komponentai. Natūralūs komponentai gaunami tiesiogiai iš natūralaus alergeno ekstrakto, taikant įvairius fizikinius ir biocheminius metodus. Rekombinantiniai komponentai gaminami genų inžinerijos būdu. Molekulinė alergijos diagnostika leidžia tiksliai nustatyti alergeno molekulę, kuriai pacientas yra alergiškas. Tai suteikia galimybę tiksliai identifikuoti kenksmingą alergeną, nustatyti galimas kryžmines reakcijas, numatyti galimos reakcijos sunkumą po kontakto su šiuo alergenu, įskaitant sunkias anafilaksines reakcijas, arba įvertinti tikėtiną alergeno imunoterapijos veiksmingumą. Ilgą laiką specifinių IgE ištyrimui buvo naudojami alergenų ekstraktai (2 pav.). Alergeno ekstraktas yra alergizuojančių ir nealergizuojančių baltymų mišinys, gautas iš konkretaus alergeno šaltinio. Natūralių alergenų šaltinių ekstraktai dažnai būna nevienalyčiai ir juose gali būti daug nealergizuojančių molekulių. Skirtingų gamintojų to paties alergeno šaltinio ekstraktų sudėtis gali skirtis. Tradicinė *in vitro* alergijos diagnostika, pagrįsta alergenų ekstraktais, leidžia nustatyti įjautrinančių alergenų šaltinį, tačiau neleidžia nustatyti kryžminių reakcijų, ar įvertinti galimos reakcijos sunkumo po kontakto su šiuo alergenu. Tai ypač svarbu pacientams, alergiškiems maisto alergenams (30).



2 pav. Alergeno ekstraktas ir alergenų komponentai (spalvoti taškai pažymi atskiras alergenų molekules) (30).

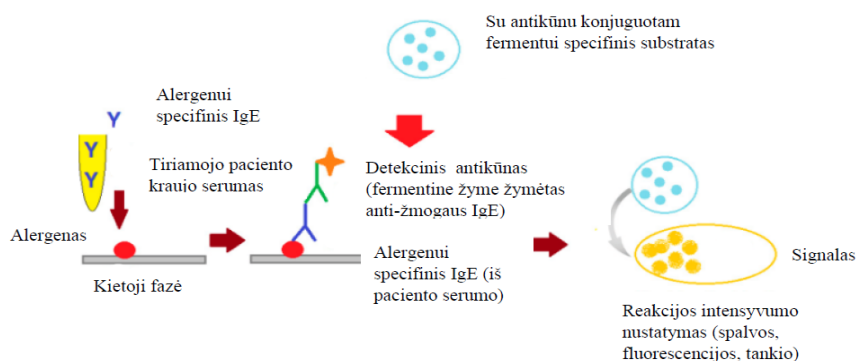
5.2 „Allergy Explorer“ (ALEX²)

"Allergy Explorer" (ALEX²) tyrimų rinkinys, naudojamas *in vitro* žmogaus serumo arba plazmos ištyrimui, siekiant nustatyti alergenams būdingus IgE antikūnus. Jis skirtas padėti diagnozuoti IgE sukeltus alerginius sutrikimus. Didžiausias ALEX² privalumas yra išsamus IgE modelis, gaunamas naudojant nedidelį serumo kiekį. Nanotechnologijomis pagrįsta makromolekulių imunoanalizė, yra naujusias pradėtas naudoti *in vitro* tyrimas. Matricoje yra 295 alergenų reagentai (117 alergenų ekstraktų ir 178 molekuliniai komponentai), kuriuos sudaro dauguma įkvepiamųjų alergenų šeimų ir kryžminių reaktyvumu pasižyminčių maisto alergenų. Tai pirmasis daugkartinis alergijos tyrimas, leidžiantis vienu metu matuoti bendrąjį IgE ir specifinį IgE prieš daugybę alergenų ekstraktų ir molekulių alergenų. ALEX² yra kiekybinis serumo IgE, pusiau kiekybinis bendro IgE tyrimas. Išmatuota IgE koncentracija serumo IgE atveju išreiškiama kUA/l, o bendro IgE atveju - kU/l. ALEX² serumo IgE tyrimo intervalas yra 0,3-50 kU/l, o bendro IgE - 1-2500 kU/l. Atsižvelgiant į sIgE koncentraciją, ji skirstoma į penkias klases (0-4), atitinkamai: 0 klasė (<0,3 kUA/L; neigiama arba ribinė), 1 klasė (0,3-1 kUA/L; maža), 2 klasė (1-5 kUA/L; vidutinė koncentracija), 3 klasė (5-15 kUA/L; didelė koncentracija) ir 4 klasė (>15 kUA/L; labai didelė

koncentracija). Ši imunoanalizė leidžia nustatyti ar IgE įsijautrinimas yra tikras, ar kryžminis ir sutaupyti laiko bei išlaidų, ypač polisensibilizuotiems pacientams ir (arba) sergantiems žiedadulkių maisto sindromais. Todėl išsamus tyrimo metu nustatytas įsijautrinimo konkreitiems alergenams profilis padeda įvertinti alergiškų pacientų būklę. Unikalus ALEX² bruožas yra tai, kad atliekant analizę yra naudojami antikūnai prieš kryžmiškai reaguojančius angliavandenių determinantus (CCD) inhibitorius. CCD yra glikoproteinų angliavandenių liekanos, kurių nėra žinduolių baltymuose, galinčios sukelti CCD specifinių IgE antikūnų sintezę (30,31).

5.2.1 Tyrimo technologiniai principai

Alerginiuose laboratoriniuose tyrimuose naudojami standartizuoti alergenai, ekstraktai arba atskiri alergeno komponentai (iš natūralių šaltinių išskirti arba rekombinantiniai), kurie gali būti suspenduoti skystoje fazėje arba surišti kietoje fazėje (pvz., celiuliozės popieriuje, celiuliozės kempinėje, polimeruose, stikle, paramagnetinėse dalelėse ir kt.). Jei paciento serume yra specifinių IgE antikūnų, būdingų tyrimo naudojamam alergenui, susidaro alergenui būdingi IgE kompleksai. Kompleksai prisijungia prie kietosios fazės, o neprisijungę serumo komponentai iš reakcijos mėgintuvėlio išplaunami plovimo tirpalu (pvz., fosfatiniu buferiniu tirpalu). Tada šie kompleksai vizualizuojami naudojant specifinius žmogaus IgE antikūnus (pelės, ožkos ar triušio), žymėtus fermentu ir substratą, suderinamą su naudojamu žymėjimo fermentu (chromogenu arba fluorochromu). Reakcijos intensyvumas išreiškiamas spalvos intensyvumu arba fluorescencijos intensyvumu (priklausomai nuo naudojamo žymeklio) ir yra proporcingas specifinių IgE koncentracijai tiriamajame serume. ALEX² alergijos tyrimas pagrįstas su fermentais susietu imunosorbentiniu (ELISA) principu, kuomet paciento serume esantys IgE antikūnai surišami su alergenais, kuriems šie antikūnai yra specifiniai (3 pav.) (29,30).



3 pav. Bendroji ELISA reakcijos, kuria nustatomas specifinis alergenai, schema (30).

6. Manomos nevaisingumo ir alerginių ligų sąsajos

Reakcija į alergeną sukelia daugybę imuninės sistemos reakcijų, dėl kurių kyla vietinis uždegimas, o uždegimo ląstelės gali patekti į kraują. Alerginis uždegimas gali antriniu būdu paveikti reprodukcinę sistemą dėl reaktyvumo su lytiniais hormonais, ypač estrogenais. Šių sąveikų rezultatas yra, viena vertus, padidėjęs jautrumas alergenams, kita vertus, padidėjęs estrogenų kiekis, dėl kurio hipofizėje padidėja lutropino kiekis ir atsiranda signalas ovuliacijai. Moksliniuose straipsniuose minima, jog nevaisingumo problemas patiriančios moterys dažnai susiduria su alerginiame atsake dalyvaujančių ląstelių koncentracijos padidėjimu (32).

Dabartinėmis žiniomis mokslinėse publikacijose išskiriamos šios numanomos sumažėjusio vaisingumo priežastys, esant alerginiams sutrikimams:

- Nuolatinis žemo laipsnio (mažo intensyvumo) alerginis uždegimas;
- Alergija spermai (pvz., kryžminis reaktyvumas su Can f 5);
- Simptomai po ir (arba) lytinių santykių metu;
- Padidėjęs jautrumas vaisingumo procedūrų metu naudojamiems vaistams (33).

Ganėtinai retai pasireiškianti problema, yra alergija vaistams, naudojamiems vaisingumo procedūroms. Buvo praneštas anafilaksijos atvejis, kuris pacientei išsivystė po dirbtinio apvaisinimo procedūros. Pacientei buvo atlikti odos tyrimai, rodantys alergiją dulkių erkutėms, katėms, šunims, arkliams, triušiams, žolei, taip pat dirbtinio apvaisinimo metu naudojamai terpei, kurios sudėtyje buvo galvijų serumo albumino (BSA), kuriam pacientė buvo alergiška, dėl to pasireiškė anafilaksinės reakcijos simptomai (33).

6.1 Alergija spermai

Padidėjusio jautrumo reakcija po kontakto su sperma diagnozuojama, kai vietiniai simptomai atsiranda po kontakto su sperma ir visiškai išnyksta, kai yra naudojamas prezervatyvas. Simptomai gali sukelti pastojimo problemų ir dėl negalėjimo turėti nesaugių lytinių santykių, bet ir dėl alerginio uždegimo reprodukciname trakte. Daugeliu atvejų alergija spermai pasireiškia kaip nuo IgE priklausomas atsakas į jame esančius baltymus sėklinėje plazmoje. Žmogaus sėklinės plazmos jautrumo (HSPH) simptomai gali atsirasti iškart po lytinio akto arba per vieną valandą po jo. Simptomai apima niežulį, deginimo pojūtį, paraudimą ir vulvos ar kitų kontaktinių vietų edemą. Taip pat išskiriamos ir bendrosios reakcijos: dusulio, alerginio rinito ir konjunktyvito simptomai, dilgėlinė, atopinio dermatito paūmėjimas bei sunkios reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką. Sėklinės plazmos (SP) alergenai gali būti suskirstyti į specifinius SP, daugiausia žmogaus prostatos specifinius

antigenus (PSA) ir nespecifinius, įskaitant vaistus ir maisto alergenų, kurie, kai kurių autorių teigimu, kaupiasi spermoje (33).

6.2 Kryžminė Can f 5 ir žmogaus PSA alergija

Yra pastebėjimų, rodančių, kad yra pacientų grupė kuriai pasireiškia HSPH simptomai dėl alergijos šunims. Šunų alergenų ekstrakto randami baltymai, turintys alergiją sukeliančių savybių:

- Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 6 – lipokalinai, esantys šuns plaukuose, kailyje ir seilėse. Can f 1 yra pagrindinis alergenas laikomas svarbiausiu šunų antigenu, 75% šunims alergiškų pacientų turi specifinių IgE prieš šį baltymą;
- Can f 3 – šunų serumo albuminas, aptinkamas šuns kraujo plazmoje, seilėse, kailyje ir epitelyje. Įsijautrinimas Can f 3 apima 35–48 % šunims alergiškų žmonių populiacijos dalį;
- Can f 5 – prostatos kalikreinas yra baltymas, baltymas, randamas šuns šlapime ir kailyje. Kaip ir žmonių prostatos specifinis antigenas (PSA), jis išsiskiria prostatoje veikiant androgenams. Tai rodo, kad alergijos Can f 5 atveju simptomai gali pasireikšti tik po kontakto su vyriškos lyties gyvūnais (34).

Can f 5 baltymas yra ypač įdomus alergijos ir vaisingumo sutrikimų ryšio kontekste. Alergijos Can f 5, simptomai atsiranda tik po kontakto su patiniais šunimis. 70 % šunims alergiškiems pacientams Can f 5 yra pagrindinis alergenas, jungiantis prie IgE. Can f 5 struktūra yra panaši į žmogaus PSA (amino rūgščių seka 55–60 % atvejų yra panaši). Šunų kailiui alergiškoms moterims lytiniai santykiai gali sukelti specifinių IgE antikūnų atsiradimą po sąlyčio su sperma (32).

6.3 Alerginės ligos ir uždegimas

Remiantis esamais tyrimais, pastebima, kad alergiškos moterys turi daugiau nereguliarių menstruacijų ir susiduria su ilgesniu pastojimo laiku (TTP). TTP - reprodukcinės epidemiologijos matavimo rodiklis, kuriuo vertinamas vaisingumas (tikimybė pastoti kiekviename cikle) nustatant, kiek laiko poroms užtrunka pastoti. Taip pat pastebima, jog nekontroliuojama, negydoma arba sunkiai gydoma astma, nepriklausomai nuo astmos fenotipo, sukelia sisteminių uždegimą susijusių su daugybe uždegimo mediatorių. Liga gali sukelti lengvą generalizuotą uždegimą, pasireiškiantį padidėjusiu prouždegiminių citokinų aktyvumu periferiniame kraujyje, kurie savo ruožtu skatina neutrofilų ir NK ląstelių aktyvaciją. Alerginė astma, alerginis rinitas, atopinis dermatitas siejami su nereguliariomis menstruacijomis, todėl dėl lėtinio uždegimo dažniau yra stebimas ilgesnis TTP (32).

Tyrimų duomenimis moterys, sergančios astma ar kitomis alerginėmis ligomis, bendrai turi mažiau palikuonių, nei sveikos moterys, tai rodo vaisingumo sumažėjimą esant alerginėms ligoms, ypač moterims, kurios artėja prie reprodukcinio amžiaus pabaigos (35).

2. TYRIMO METODIKA

2.1 Tyrimo organizavimas

Perspektyvusis stebimasis tyrimas atliktas nuo 2023-10-01 iki 2024-04-01 Inovatyvios alergologijos centre (IAC) įtraukiant į alergologą besikreipiančias moteris. Tyrimas vykdytas dviem etapais:

I) Apklausa, apžiūra, medicininių duomenų peržiūra, kraujo mėginių paruošimas (atlikta Inovatyvios alergologijos centre)

II) Laboratorinių mėginių analizė (atlikta In Novum laboratorijoje)

Tyrimas vykdytas pagal IAC patvirtintus Lietuvos bioetikos komiteto leidimus atlikti biomedicininį tyrimą (Nr 2020/5-1221-716, Nr 2024/02-1558-1026). (1 ir 2 priedai).

2.1.1 Pirmas etapas

Atvykusios alergologiniam ištyrimui į IAC 18-55 metų amžiaus moterys buvo kviečiamos dalyvauti tyrime. Tiriamosioms gydytojas alergologas paaiškino tyrimo tikslą, pagrįstumą bei kitą aktualią susijusią informaciją. Kiekviena pacientė, sutikusi dalyvauti tyrime, pasirašė “Informuoto asmens sutikimo formą”. Pacienčių atranka buvo vykdoma gydytojui įvertinus pacientės tinkamumą dalyvauti tyrime remiantis įtraukimo bei neįtraukimo kriterijais.

Įtraukimo kriterijai:

- Moteris, kurios atvyko į Inovatyvios alergologijos centrą ištyrimui;
- Moteris, kurių amžius yra nuo 18 iki 55 metų (imtinai);
- Moteris, kurios turi neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę arba yra vaisingos.

Neįtraukimo kriterijai:

- Jaunesnes nei 18 metų bei vyresnes nei 55 metų moteris;
- Moteris, kurioms yra įtariama arba yra diagnozuota menopauzė;
- Nėščiąsias moteris;
- Moteris, kurioms yra nustatytos anatomicinės nevaisingumo priežastys;
- Moteris, tyrimo metu sergančias onkologinėmis ligomis;
- Moteris, kurios atsisakė dalyvauti tyrime;
- Pažeidžiamus asmenis.

Duomenys buvo renkami iš pačių tiriamųjų bei naudojantis iš anksto tyrėjų paruoštu klausimynu. Pacientės IAC pildė anoniminę anketa, orientuotą į alergines ligas jų simptomus bei sunkumą ir gydymą, taip pat apie nevaisingumo istoriją bei pastangas pastoti (3 priedas). Visoms tiriamosioms buvo renkami papildomi duomenys iš medicininių dokumentų, įskaitant pacienčių amžių, nevaisingumo diagnozę, taip pat duomenis, kurių pacientės negalėjo atsakyti gydytojo apklausos metu, dokumentuotą alerginę anamnezę, akušerinę-ginekologinę ir nevaisingumo anamnezę bei susijusius tyrimus ir jų rezultatus. Atliktas surinktų duomenų dokumentavimas. Kiekvienai tyrimo dalyvei buvo suteiktas unikalus, rankiniu būdu parinktas tyrimo dalyvės kodas, sveikatos informacija buvo susieta su to paties asmens unikaliu kodu, siekiant gautų duomenų konfidencialumo užtikrinimo.

2.2 Antras etapas

Atrinktomis tiriamosioms buvo paimtas veninio kraujo serumo éminys antram tyrimo etapui, laboratoriniam - molekulinės alerginės diagnostikos tyrimui ALEX makrogardele (Macroarray Allergy Explorer® (ALEX²)). Visos tiriamosios turėjo teisę bet kada atsisakyti dalyvauti tolimesniuose tyrimo etapuose, tokiu atveju iš pacienčių surinkti duomenys bei mėginiai toliau nenaudojami.

2.2.1 Mėginių surinkimas ir pasiruošimas tyrimui

Kraujo mėginiai laboratoriniams tyrimams buvo paimti kraujo serumo mėginiai iš veninio kraujo taikant standartines procedūras. Mėginiai laikyti IAC 2-8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip vieną savaitę. Kraujo serumo ir plazmos mėginiai, kurie turėjo būti laikomi ilgesnį laiką, atitinkamai laikyti -20 °C temperatūroje. Laboratoriniams tyrimams buvo naudojami kambario temperatūrą pasiekę mėginiai.

2.2.2 Tiriamųjų skirstymas pagal vaisingumą

Visos tiriamosios pagal klausimyno atsakymus ir gydytojo alergologo išvadas buvo suskirstytos į dvi grupes: vaisingas ir nevaisingas moteris.

- Pirmoji (tiriamoji) grupė – neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčios 18-55 m. amžiaus moterys.

- Antroji (kontrolinė) grupė – vaisingos 18-55 m. amžiaus moterys.

2.2.3 Tyrimui atlikti naudotas ALEX² reagentų rinkinys (4 pav.)

1. ALEX² Cartridge (gardelė)
2. ALEX² Sample Diluent (mėginių skiediklis)
3. ALEX² Washing Solution (plovimo tirpalas)
4. ALEX² Detection Antibody (aptikimo antikūnas)
5. ALEX² Substrate Solution (substrato tirpalas)
6. ALEX² Stop Solution (stop reagentas)



4 pav. ALEX² reagentų rinkinys

2.2.4 Tyrimo atlikimui ir analizei naudota įranga

1. Makrogardelių laikikliai
2. Lab Rocker laboratorinė maišyklė
3. "ImageExplorer" įrenginys
4. Inkubacinė kamera
5. Kompiuteris
6. RAPTOR SERVER Analysis Software programinė įranga

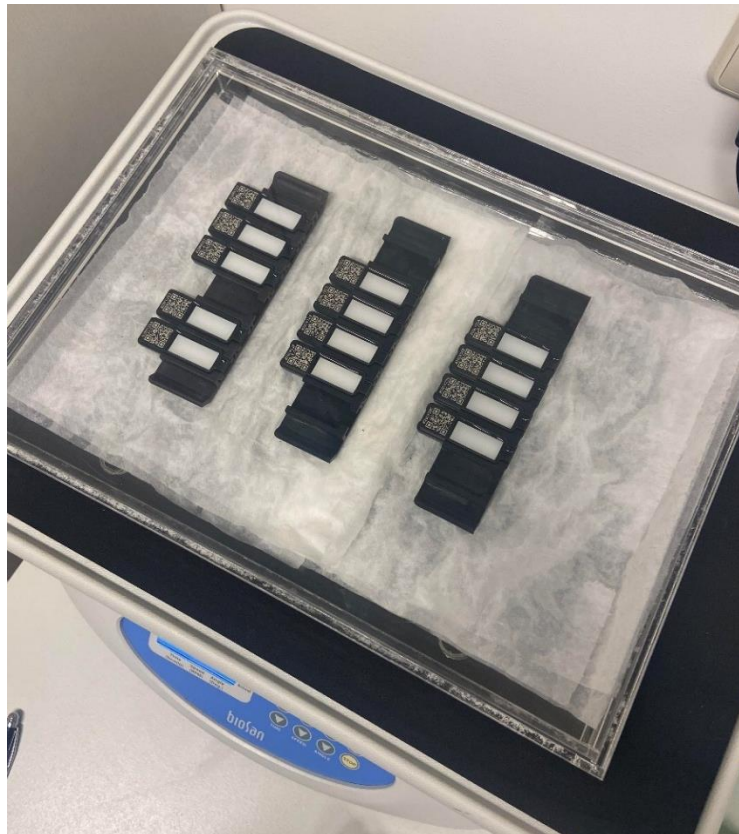
7. Demineralizuotas vanduo
8. Pipetės ir antgaliai (100 µl ir 100-1000 µl)

2.2.5 Specifinių IgE nustatymas (ALEX²) metodu. Pasiruošimas tyrimui ir tyrimo atlikimo eiga

1. Prieš atliekant tyrimą iš tiriamųjų paimtiems kraujo serumo mėginiams, iš anksto atskiestam plovimo tirpalui bei ALEX² reagentams, buvo leidžiama pasiekti kambario temperatūrą. Per tą laiką, kol mėginiai ir reagentai pasieks kambario temperatūrą, buvo atidaryta bei išvalyta inkubacinė kamera, ant jos apatinės dalies patiesiami popieriniai rankšluosčiai, šie gausiai sudrėkinami vandeniu, uždaromas dangtis, kad nesumažėtų drėgmė. Išimtas reikiamas ALEX² gardelių skaičius, atitinkantis tiriamųjų kraujo serumo mėginių skaičių. Viena gardelė – vienam kraujo serumo mėginiui tirti. Gardelės įdedamos į gardelių laikiklius, kurie toliau dedami ant inkubacinės kameros sudrėkintos apatinės dalies. Į kiekvieną gardelę buvo pilama 400 µl ALEX² mėginio skiediklio bei 100 µl kraujo serumo mėginio. Uždarius laboratorinės maišyklės dangtį, pradėta 2 valandų trukmės serumo inkubacija, pasirenkant 8 sūkių per minutę greitį (5 pav.). Praėjus dviems valandoms mėginiai buvo išpilti į surinkimo indą.
2. Atliktas pirmasis plovimas, į kiekvieną gardelę įpilant po 500 µl ALEX² plovimo tirpalo, inkubuojama 5 minutes ant laboratorinės maišyklės 8 rpm greičiu. Pasibaigus inkubacijai, plovimo tirpalas išpiltas į surinkimo indą, gardelės nusausintos, stuktelint jas į sausų popierinių rankšluosčių krūvelę (plovimo procesas buvo kartojamas dar 2 kartus).
3. Sekančiame etape į kiekvieną gardelę buvo įpilta 500 µl ALEX² aptikimo antikūno reagento, gardelės įdėtos į inkubacinę kamerą, inkubuojama 30 minučių nekeičiant 8 rpm laboratorinės maišyklės greičio. Praėjus laikui, gardelių turinys nupiltas į surinkimo indą, gardelės buvo nusausinamos, stuktelint jas į sausų popierinių rankšluosčių krūvelę.
4. Atliktas antrasis plovimas, procesą kartojant 5 kartus. Pasibaigus inkubacijai po kiekvieno plovimo tirpalas išpiltas į surinkimo indą, gardelės nusausintos, stuktelint jas į sausų popierinių rankšluosčių krūvelę.
5. Sekančiame etape į kiekvieną gardelę buvo įpilta po 500 µl ALEX² substrato tirpalo. Pilant tirpalą į pirmąją gardelę, įjungiamas laikmatis, nustatant 8 minutes, tirpalas toliau pilstomas į likusias kasetes. Laboratorinė maišyklė lieka nepurtoma (horizontalioje) padėtyje. Po lygiai 8 minučių į visas gardeles buvo įpilta po 100 µl ALEX² stop reagento, pradedant pirmąją gardele, kad visos gardelės būtų pasiekę vienodą substrato tirpalo inkubacijos laiką. Gardelės buvo atsargiai

pamaisšomos, kad užpiltas stop reagentas gardelės paviršiuje pasiskirstytų tolygiai. Netrukus gardelių turinys buvo išpiltas į surinkimo indą, jas nusauginant, stuksenant į sausų popierinių rankšluosčių krūvelę.

6. Atliktas paskutinis plovimas į kiekvieną gardelę įpylus po 500 μ l ALEX² plovimo tirpalo, paliekant 5 minutėms ant laboratorinės maišyklės, pasirenkant 8 sūkių per minutę greitį. Praėjus laikui, plovimo tirpalas nupiltas į surinkimo indą, gardelės nusauginamos, stuktelint jas į sausų popierinių rankšluosčių krūvelę.
7. Gardelės buvo paliekamos išdžiūti kambario temperatūroje, kol pilnai išdžiūvo. Sausos gardelės nuskaitytos naudojant "ImageXplorer" įrenginį, toliau analizuotos naudojant RAPTOR SERVER Analysis Software programinę įrangą.



5 pav. Kraujo serumo mėginių inkubacija

2.2.6 Statistinė duomenų analizė

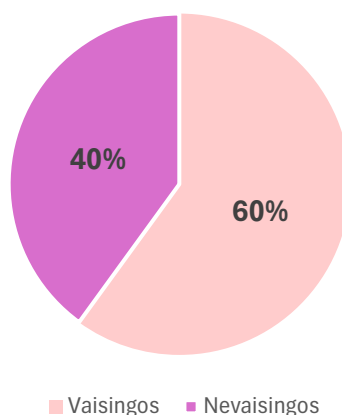
Atlikta mažų imčių statistinė duomenų analizė naudojant Microsoft Excel 2016 ir R Commander (4.3.3 versija) su Rcmdr paketu (2.9-2 versija) programą. Tyrime naudota aprašomoji

statistika, kokybiniam kintamiesiems – požymių nepriklausomumui vertinti taikytas Chi kvadratas (χ^2) bei tikslusis Fisher testas. Kiekybinių kintamųjų normalumas vertintas naudojant Shapiro-Wilk testą. Skirtumai bei priklausomybės tarp požymių laikomos statistiškai reikšmingomis, kai p reikšmės $\leq 0,05$.

3. TYRIMO REZULTATAI

Tyrimė nagrinėta 40 pacienčių duomenų (6 pav.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis 35,95 metai ($SD\pm 7,33$). Iš jų 16 neaiškios kilmės nevaisingumą turinčių pacienčių, jų amžiaus vidurkis 31,88 metai ($SD\pm 4,14$) ir 24 vaisingų pacienčių, kurių amžiaus vidurkis 38,67 metai ($SD\pm 7,58$).

Vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumą turinčių pacienčių pasiskirstymas



6 pav. Vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių pacienčių pasiskirstymas

Pagal visų tiriamųjų anamnezę 14 (35,00%) pacienčių tvirtino, jog turi su alergija susijusių ligų, 26 (65,00%) pacienčių teigė, jog jokių alerginių ligų neturi. Tačiau atsižvelgiant į diagnozuotas ligas stebima, jog kai kurios pacientės turėjo diagnozuotą daugiau nei vieną alerginę ligą. Atskirai nevaisingų pacienčių grupėje alerginės ligos diagnozę turėjo 8 (50,00%) moterys, vaisingų – 6 (25,00%) pacientės. 2 Lentelėje pateikiamas sergamumo alerginėmis ligomis pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių, kuris rodo, jog abejose grupėse yra didžiausias sergamumas atopiniu dermatitu. Vaisingų moterų grupėje 5 (21,00%) pacientės, nevaisingų - 5 (31,00%) moterys. Mažiausiai tiriamųjų serga alerginiu konjunktyvitu, 2 (13,00%) neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčios pacientės serga šia liga, tuo tarpu nei viena vaisinga pacientė šios diagnozės neturi. Kadangi visos p reikšmės tarp tiriamųjų grupių yra $>0,05$ (alerginis rinitas ($p=0,4072$), alerginė astma ($p=0,6678$), alerginis konjunktyvitas ($p=0,553$), atopinis dermatitas ($p=0,4824$)), tai parodo, jog statistiškai reikšmingų skirtumų tarp alerginių ligų ir vaisingumo nėra.

2 Lentelė. Sergamumo alerginėmis ligomis pasiskirstymas tarp vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių pacienčių.

	AR	%	AA	%	AD	%	AK	%
Vaisingos	3	13%	3	13%	5	21%	0	0%
Nevaisingos	4	25%	3	19%	5	31%	2	13%

(AR – alerginis rinitas, AA- alerginė astma, AD – atopinis dermatitas, AK – alerginis konjunktyvitas).

Pagal atlikto ALEX² tyrimo rezultatus buvo nustatytas pacienčių molekulinis komponentinis įsijautrinimo alergenams profilis. Bendrai 26 (65,00%) tiriamosios buvo įsijautrinusios bent vienam molekuliniam alerginiam komponentui, tuo tarpu 14 (35,00%) moterų įsijautrinimo neturėjo. Atsižvelgiant į pacienčių grupes 11 (69,00%), nevaisingų, 11 (46,00%) vaisingų moterų pasižymi sensibilizacija bent vienam molekuliniam alerginiam komponentui. Jautrumo nebuvo: pieno, kiaušinių, javų, prieskonių, sėklų, tarakonų, CCD, fikuso bei parazitų molekulinį alerginių komponentų grupėse.

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo žolių žiedadulkių molekuliniam alerginiam komponentams nėra ($p>0,05$) (3 Lentelė).

3 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas žolių žiedadulkių molekuliniam alerginiam komponentams,

	Žolių žiedadulkės											
	Tikroji kinsazolė		Svidrė	Ašaruolė	Motiejukas						Nendrė	Rugiai, žiedadulkės
	Cyn d	Cyn d 1	Lol p 1	Pas n	Phl p 1	Phl p 2	Phl p 5.01 01	Phl p 6	Phl p 7	Phl p 12	Phr c	Sec c_žiedadulkės
Vaisingos	0	1	4	1	3	3	0	1	0	1	0	0
Nevaisingos	2	2	2	1	3	0	1	1	0	0	0	0
p reikšmė	0,085 87	0,31 86	0,78 97	0,798	0,72 21	0,15 54	0,24 05	0,79 8	0	0,44 4	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo medžių žiedadulkių molekuliniam alerginiam komponentams nėra ($p>0,05$) (4 Lentelė).

4 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas medžių žiedadulkių molekuliniam alerginiam komponentams.

	Medžių žiedadulkės										
	Akaci ja	Ailant as aukšta sis	Alksnis		Beržas			Tikrasis popierme dis	Lazdyno žiedadulkės		Japoni nis kedras
	Aca m	Ail a	Aln g 1	Al g g 4	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 6	Bro pa	Cor a_žiedadul kės	Cor a 1.01 03	Cry j 1
Vaisingos	0	0	0	0	4	1	0	0	2	3	0
Nevaisingos	0	0	3	0	4	0	2	0	3	3	0
p reikšmė	0	0	0,42 77	0	0,50 13	0,44 4	0,24 05	0	0,3865	0,64 07	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo medžių žiedadulkių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (5 Lentelė).

5 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas medžių žiedadulkių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Medžių žiedadulkės											
	Buka s	Uosis		Graikinis riešutas, žiedadulkės	Kedra s	Šilkmed is	Alyvmedis		Kanarin is finikas	Platanas		
	Fag s 1	Fr a e	Fra e 1	Jug r_žiedadulk ės	Jun a	Mor r	Ole e 1	Ole e 9	Pho d 2	Pla a 1	Pla a 2	Pla a 3
Vaisingos	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Nevaisingos	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p reikšmė	0,386 5	0	0	0	0	0	0	0	0,444	0	0,44 4	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo piktžolių žiedadulkių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (6 Lentelė).

6 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas piktžolių žiedadulkių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Piktžolių žiedadulkės

	Burnoti s	Ambrozija			Kietis			Kanapė	
	Ama r	Amb a	Amb a 1	Amb a 4	Art v	Art v 1	Art v 3	Can s	Can s 3
Vaisingos	0	1	0	1	2	2	0	0	0
Nevaisingos	0	0	0	0	3	3	0	0	0
p reikšmė	0	0,444	0	0,444	0,1888	0,1888	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo piktžolių žiedadulkių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (7 Lentelė).

7 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas piktžolių žiedadulkių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Piktžolių žiedadulkės									
	Baltoji balanda		Daugiametis laiškenis	Sienažolė		Gyslotis		Dygusis dagys		Didžioji dilgėlė
	Ch e a	Che a 1	Mer a 1	Par j	Par j 2	Pla l	Pla l 1	Sal k	Sal k 1	Urt d
Vaisingos	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Nevaisingos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p reikšmė	0	0	0,444	0	0,444	0	0	0	0	0

Pastebėtas statistiškai reikšmingas tiriamųjų grupių įsijautrinimo namų dulkių erkių *D. pteronyssinus* (Der p 23) molekuliniam alerginiam komponentui skirtumas, kuomet p reikšmė $< nei$ 0,05 ($p=0,0488$). Kiti molekuliniai komponentai statistiškai nereikšmingi ($p>0,05$) (8 Lentelė).

8 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas namų dulkių erkių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Namų dulkių erkės										
	Namų dulkių erkė <i>D. farinae</i>		Namų dulkių erkė <i>D. pteronyssinus</i>								
	Der f 1	Der f 2	Der p 1	Der p 2	Der p 5	Der p 7	Der p 10	Der p 11	Der p 20	Der p 21	Der p 23
Vaisingos	2	3	2	3	1	0	0	0	0	1	1
Nevaisingos	3	6	4	6	3	2	0	0	0	2	4
p reikšmė	0,32 4	0,0515 4	0,125	0,0515 4	0,152	0,0858 7	0	0	0	0,3185	0,0488

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo maisto erkių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (9 Lentelė).

9 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas maisto erkių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Maisto erkės							
	Acarus siro	Blomia tropicalis			Glycyphagus domesticus	Lepidoglyphus destructor	Tyrophagus putrescentiae	
	Aca s	Blo t 5	Blo t 10	Blo t 21	Gly d 2	Lep d 2	Tyr p 2	Tyr p 2
Vaisingos	1	0	0	0	0	0	0	0
Nvaisingos	1	1	0	1	0	1	1	0
p reikšmė	0,798	0,2405	0	0,2405	0	0,2405	0,2405	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo mielių ir pelėsių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (10 Lentelė).

10 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas mielių ir pelėsių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Mielės				Pelėsiai								
	Malassezia sympodialis			Kepim o mielės	Alternari a alternata	Aspergillus fumigatus				Cladosporiu m herbarum	Penicilium chrysogenu m		
	Mala s 5	Mal a s 6	Mal a s 11	Sac c	Al t 1	Alt a 6	As p f 1	Asp f 3	As p f 4	As p f 6	Cla h	Cla h 8	Pen ch
Vaisingos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nvaisingos	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
p reikšmė	0,2405	0	0	0	0	0	0	0,2405	0	0	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo ankštinių daržovių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (11 Lentelė).

11 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas ankštinių daržovių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Ankštinės daržovės												
	Žemės riešutas							Avinžirni s	Soja				Lęšia i
	Ar a h 1	Ara h 2	Ara h 3	Ara h 6	Ara h 8	Ara h 9	Ara h 15	Cic a	Gly m 4	Gly m 5	Gly m 6	Gly m 8	Len c
Vaisingos	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
Nevaisingos	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	0
p reikšmė	0	0	0	0	0,159 8	0	0	0	0,65 2	0	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo vaisių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (12 Lentelė).

12 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas vaisių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Vaisiai								
	Kivis				Papaja	Apelsinas	Melionas	Fig a	Braškė
	Act d 1	Act d 2	Act d 5	Act d 10	Car p	Cit s	Cuc m 2	Fic c	Fra a 1+3
Vaisingos	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Nevaisingos	0	0	0	0	0	0	0	0	2
p reikšmė	0	0	0	0	0	0	0	0	0,6904

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo vaisių molekuliniais alerginiams komponentams nėra. ($p>0,05$) (13 Lentelė).

13 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas vaisių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Vaisiai										
	Obuolys			Mang as	Banan as	Avokad as	Kriau šė	Vyšn ia	Persik as	Mėlyn ės	Vynuog ės
	Mal d 1	Mal d 2	Mal d 3	Man i	Mus a	Pers a	Pyr c	Pru av	Pru p 3	Vac m	Vit v 1
Vaisingos	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nevaisingos	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

p reikšmė	0,336 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
------------------	------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo daržovių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (14 Lentelė).

14 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas daržovių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Daržovės									
	Svogūnas	Česnakas	Salieras			Morka		Bulvė	Pomidoras	
	All c	All s	Api g 1	Api g 2	Api g 6	Dau c	Dau c 1	Sol t	Sola 1	Sola l 6
Vaisingos	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
Nvaisingos	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
p reikšmė	0	0	0,8264	0	0,444	0,8264	0,8264	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo daržovių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (15 Lentelė).

15 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas riešutų molekuliniais alerginiams komponentams.

	Riešutai										
	Anakardžio riešutai			Braziliški riešutai		Pekano riešutai	Lazdyno riešutas				
	An a o	Ano o 2	Ana o 3	Ber e	Ber 1	Car i	Cor a 1.0401	Cor a 8	Cor a 9	Cor 11	Cor a 14
Vaisingos	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Nvaisingos	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
p reikšmė	0	0	0	0	0	0	0,414	0	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo mėsos molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (16 Lentelė).

16 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas mėsos molekuliniais alerginiams komponentams.

	Mėsa
--	-------------

	Svirpl ys	Jautiena		Arklie na	Vištie na	Žiog as	Kalakuti ena	Triušie na	Avie na	Kiauliena		Didy sis Milči us
	Ach d	Bos d_mė sa	Bo s d 6	Equ c_mės a	Gal d_mė sa	Loc m	Mel g	Ory_m ėsa	Ovi a_mė sa	Sus d_mė sa	Su s d 1	Ten m
Vaisingos	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Nevaisingos	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p reikšmė	0,826 4	0	0	0	0	0,44 4	0	0	0	0	0	0,444

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo žuvies molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (17 Lentelė).

17 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas žuvies molekuliniais alerginiams komponentams.

	Žuvis									
	Anisakis kirmėlė		Krabas	Karpis	Silkė		Rudosis krevetės	Atlanto menkė		
	An i s 1	Ani s 3	Chi spp.	Cyp c 1	Clu h	Clu h 1	Cra c 6	Gad m	Gad m 2+3	Gad m 1
Vaisingos	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Nevaisingos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p reikšmė	0	0	0,444	0	0	0	0	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo jūros gėrybių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (18 Lentelė).

18 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas jūros gėrybių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Jūros gėrybės
--	----------------------

	Omara s	Krevet ės	Kalmar as	Paprast oji midija	Austr ės	Paprastosi os šiaurinės krevetės	Šukut ės	Juodosios tigrinės krevetės			
	Hom g	Lit s	Lol spp.	Myt e	Ost e	Pan b	Pec spp.	Pen m 1	Pen m 2	Pen m 3	Pen m 4
Vaisingos	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
Nevaisingos	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
p reikšmė	0,0857 7	0	0,444	0,1554	0,380 7	0,08577	0	0	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo bičių ir vapsvų nuodų molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (19 Lentelė).

19 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas bičių ir vapsvų nuodų molekuliniais alerginiams komponentams.

	Pietų amerikos ugninės skruzdėlė s nuodai	Bičių nuodai			Vapsvų nuodai					
	Ugninė skruzdėlė	Naminė bitė			Širšė	Popierinė vapsva		Vapsvos		
	Sol spp.	Api m	Api m 1	Api m 10	Dol spp	Pol d	Pol d 5	Ves v	Ves v 1	Ves v 5
Vaisingos	0	2	0	3	0	0	1	0	0	2
Nevaisingos	0	1	1	1	1	0	1	1	1	3
p reikšmė	0	0,879 9	0,2405	0,5959	0,2405	0	0,798	0,2405	0,2405	0,3363

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo naminių augintinių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p > 0,05$) (20 Lentelė).

20 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas naminių augintinių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Naminiai augintiniai
--	----------------------

	Šuo	Šuns patino šlapimas (su Can f 5)	Šuo					Jūros kiaulytė	Katė			
	Can f_Fd 1	Can f_patin o šlapimas	Can f 1	Can f 2	Can f 3	Can f 4	Can f 6	Cav p 1	Fel d 1	Fel d 2	Fel d 4	Fel d 7
Vaisingos	3	3	3	2	0	2	2	0	5	0	3	2
Nevaisingos	2	4	3	2	1	1	2	0	6	1	2	2
p reikšmė	0,9425	0,3269	0,6729	0,7105	0,2405	0,7856	0,6908	0	0,4091	0,2405	0,9425	0,7105

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo naminių augintinių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (21 Lentelė).

21 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas naminių augintinių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Naminiai augintiniai					
	Pelė	Triušio epitelis			Džiungarijos žiurkėnas	Žiurkė
	Mus m 1	Ory c 1	Ory c 2	Ory c 3	Phod s 1	Rat n
Vaisingos	0	1	1	3	1	1
Nevaisingos	1	0	0	0	0	1
p reikšmė	0,2405	0,444	0,444	0,1554	0,444	0,77

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo gyvulių molekuliniais alerginiams komponentams nėra ($p>0,05$) (22 Lentelė).

22 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas gyvulių molekuliniais alerginiams komponentams.

	Gyvuliai
--	-----------------

	Galvijai	Ožkos epitelis	Arklis epitelis			Avies epitelis	Kiaulė
	Bos d 2	Cap h_epitelis	Equ c 1	Equ c 3	Equ c 4	Ovi a_epitelis	Sus d_epitelis
Vaisingos	0	0	2	0	0	0	0
Nevaisingos	0	0	2	0	0	0	0
p reikšmės	0	0	0,7105	0	0	0	0

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių įsijautrinimo latekso molekuliniais alerginiais komponentams nėra ($p > 0,05$) (23 Lentelė).

23 Lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimas kitiems (latekso) molekuliniais alerginiais komponentams.

	Kiti						Fikusas	Hom s laktiferinas	Balandžių erkė
	Lateksas								
	Hev b 1	Hev b 3	Hev b 5	Hev b 6.02	Hev b 8	Hev b 11	Fic b	Hom s LF	Arg r 1
Vaisingos	1	0	0	0	1	1	0	0	0
Nevaisingos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p reikšmė	0,444	0	0	0	0,444	0,444	0	0	0

4. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo metu buvo siekiama nustatyti ar egzistuoja ryšys tarp nevaisingumo ir alerginių ligų lyginant neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčias moteris bei vaisingas pacientes, vertinant jų anamnezės bei laboratorinių tyrimų rezultatus.

Šiai dienai pasaulinė alergijos organizacija (WAO) yra nustačiusi, kad 10–30 proc. JAV gyventojų yra paveikti alergijos. Alergijos paplitimas reprodukcinio amžiaus moterims yra didesnis nei bendra populiacija, siekiantis maždaug 20–30 % (36). Iš šiame tyrime dalyvavusių pacienčių 35% teigė, jog turi su alergija susijusių ligų. Remiantis šio tyrimo rezultatais, pastebėta, jog nevaisingų pacienčių grupėje alerginės ligos diagnozę turi 50% nevaisingų, vaisingų – 25% moterų. Taigi, tiriamųjų alergijos paplitimas bendrai yra didesnis nei bendros populiacijos.

Tyrimo pastebėtas didžiausias segamumas atopiniu dermatitu. Vaisingų moterų grupėje sirgo 5 pacientės (21%), nevaisingų - 5 moterys (31%). K. Hayashi ir bendraautoriai savo publikacijoje tirdami nėščias peles su vidutinio sunkumo odos alerginiais pažeidimais, nenustatė reikšmingo ryšio tarp AD ir nevaisingumo, tačiau pastebėjo, jog AD sergančios pelės savo placentoje turėjo nedaug μ NK ląstelių, reikšmingų placentos formavimuisi, lyginant su kontroline grupe (37). Šie rezultatai atskleidė, kad AD sutrikdo μ NK ląstelių diferenciaciją ir turi neigiamą poveikį placentos formavimuisi, nors ir nesustabdo nėštumo proceso.

Mokslinėse publikacijose dažnai diskutuojamas astmos ryšys su nevaisingumu. Šiame tyrime vaisingų moterų grupėje astma serga 13% pacienčių, nevaisingų - 19% moterų. J. Gade ir bendraautoriai savo tyrime nustatė, jog astma yra susijusi su padidėjusiu TTP. Sergantieji sudarė 27%, šioje grupėje TTP buvo didesnis nei 1 metai, lyginant su sveikais, astma sergantys asmenys turi polinkį į užsitęsusį TTP. Tai patvirtina Danijoje atliktas tyrimas, kurio metu pastebima, jog moterys, sergančios astma, užtrunka ilgesnį laiką iki nėštumo nei kitos. Tai paaiškina, jog astma apima ne tik bronchų susiaurėjimą, bet ir uždegimą, taip pat uždegimo mediatorius, veikiančius moterų reprodukcinę sistemą (38).

Vertinant pacienčių molekulinis alerginius profilius vienintelis namų dulkių erkių *D. pteronyssinus* Der p 23 molekulinis alerginis komponentas buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,0488$). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvimui įtakos galėjo turėti sąlyginai maža tiriamųjų pacienčių imtis bei sergamumas alerginėmis ligomis bei mažas įsijautrinimas alerginiams molekuliniais komponentams.

5. IŠVADOS

1. Nustatyta, jog neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčios pacientės į alerginius susirgimus yra linkusios dažniau nei vaisingos moterys.
2. Nustatyta, jog vaisingų ir neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčių moterų alerginių susirgimų klinika statistiškai reikšmingai nesiskyrė, abi tiriamosios grupės pasižymėjo didžiausiu atopinio dermatito sergamumu.
3. Nustatyti molekulinį komponentinių profilių skirtumai tarp tiriamųjų pacienčių, statistiškai reikšmingų skirtumų nepastebėta. Išskyrus Der p 23 molekulinį komponentą, kuris buvo statistiškai reikšmingas, jam didesnę įsijautrinimą turėjo neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę turinčios moterys.

PADĖKA

Dėkoju baigiamojo darbo vadovei Prof., Dr. Violetai Kvedarienei už patarimus ir pastabas, taip pat In Novum komandai už galimybę atlikti laboratorinį tyrimą bei pastebėjimus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Namdar A, Naghizadeh MM, Zamani M, Yaghmaei F, Sameni MH. Quality of life and general health of infertile women. *Health Qual Life Outcomes* [Prieiga per internetą]. 2017 m. liepos 12 d.;15(1):139. Adresas: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0712-y>
2. Nachoum R, Moed A, Madjar N, Kanat-Maymon Y. Prenatal childbearing motivations, parenting styles, and child adjustment: A longitudinal study. *J Fam Psychol*. 2021 m. kovo 11 d.;35.
3. Zurlo MC, Cattaneo Della Volta MF, Vallone F. Predictors of quality of life and psychological health in infertile couples: the moderating role of duration of infertility. *Qual Life Res* [Prieiga per internetą]. 2018 m. balandžio 1 d.;27(4):945–54. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1781-4>
4. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>
5. Female Infertility - an overview | ScienceDirect Topics [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/female-infertility>
6. Zarbo C, Brugnera A, Frigerio L, Malandrino C, Rabboni M, Bondi E, ir kt. Behavioral, cognitive, and emotional coping strategies of women with endometriosis: a critical narrative review. *Arch Womens Ment Health* [Prieiga per internetą]. 2018 m. vasario 1 d.;21(1):1–13. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0779-9>
7. Skowrońska M, Pawłowski M, Milewski R. A Literature Review and a Proposed Classification of the Relationships between Ovulatory Infertility and Lifestyle Factors Based on the Three Groups of Ovulation Disorders Classified by WHO. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2023 m. sausio;12(19):6275. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/19/6275>
8. Negishi Y, Takahashi H, Kuwabara Y, Takeshita T. Innate immune cells in reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 m. lapkričio;44(11):2025–36.
9. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang J hyun. Immune Cells in the Female Reproductive Tract. *Immune Netw* [Prieiga per internetą]. 2015 m. vasario 17 d.;15(1):16–26. Adresas: <https://synapse.koreamed.org/articles/1033463>
10. Mol BW, Tjon-Kon-Fat R, Kamphuis E, van Wely M. Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Prieiga per internetą]. 2018 m. lapkričio 1 d.;53:20–9. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152169341830213X>

11. Abdelazim I, Purohit P, Farag R, Zhurabekova G. Unexplained infertility: prevalence, possible causes and treatment options. A review of the literature. *J Obstet Gynecol Investig*. 2018 m. sausio 1 d.;1:17–22.
12. Siristatidis C, Pouliakis A, Sergentanis TN. Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *J Assist Reprod Genet* [Prieiga per internetą]. 2020 m. rugpjūčio 1 d.;37(8):1923–30. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01845-z>
13. Stewart JD, Pasternak MC, Pereira N, Rosenwaks Z. Contemporary Management of Unexplained Infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 m. birželio;62(2):282–92.
14. Abrahami N, Izhaki I, Younis JS. Do young women with unexplained infertility show manifestations of decreased ovarian reserve? *J Assist Reprod Genet* [Prieiga per internetą]. 2019 m. birželio 1 d.;36(6):1143–52. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01467-0>
15. Kuroda K. Treatment Strategy for Unexplained Recurrent Miscarriage. Kuroda K, Brosens JJ, Quenby S, Takeda S, sudarytojai. *Treatment Strategy for Unexplained Infertility and Recurrent Miscarriage* [Prieiga per internetą]. Singapore: Springer; 2018. p. 115–25. Adresas: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8690-8_11
16. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate Hypersensitivity Reactions. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513315/>
17. Mir M. *The Fundamentals of Hypersensitivities and Allergies*. 2020.
18. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/>
19. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019 m. lapkričio 1 d.;40(6):470–3.
20. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper; Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889>
21. Mazur M, Czarnobilska M, Dyga W, Czarnobilska E. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2022 m. balandžio 14 d.;11(8):2188. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9031390/>

22. Aldakheel FM. Allergic Diseases: A Comprehensive Review on Risk Factors, Immunological Mechanisms, Link with COVID-19, Potential Treatments, and Role of Allergen Bioinformatics. *Int J Environ Res Public Health* [Prieiga per internetą]. 2021 m. lapkričio 18 d.;18(22):12105. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8622387/>

23. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, ir kt. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primer* [Prieiga per internetą]. 2020 m. gruodžio 3 d.;6(1):1–17. Adresas: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00227-0>

24. Alsaleh NB, Brown JM. Engineered Nanomaterials and Type I Allergic Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol* [Prieiga per internetą]. 2020 m. vasario 14 d.;11. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00222/full>

25. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, ir kt. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* [Prieiga per internetą]. 2023 m.;34(S28):e13854. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.13854>

26. Caraballo L, Valenta R, Puerta L, Pomés A, Zakzuk J, Fernandez-Caldas E, ir kt. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. *World Allergy Organ J* [Prieiga per internetą]. 2020 m. gegužės 1 d.;13(5):100118. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455120300211>

27. Csonka P. *Molecular Allergology User's Guide*. 2021.

28. Malinauskienė L, Chomičienė A, Černiauskas K, Kvedarienė V, Blažienė A, Dubakienė R, ir kt. *Alergologija ir klinikinė imunologija*. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2023. 564 p.

29. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, ir kt. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* [Prieiga per internetą]. 2020 m. vasario 25 d.;13(2):100080. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044795/>

30. Lis K, Bartuzi Z. Selected Technical Aspects of Molecular Allergy Diagnostics. *Curr Issues Mol Biol* [Prieiga per internetą]. 2023 m. liepos;45(7):5481–93. Adresas: <https://www.mdpi.com/1467-3045/45/7/347>

31. Čelakovská J, Bukač J, Cermáková E, Vaňková R, Skalská H, Krejsek J, ir kt. Analysis of Results of Specific IgE in 100 Atopic Dermatitis Patients with the Use of Multiplex Examination ALEX2—Allergy Explorer. *Int J Mol Sci* [Prieiga per internetą]. 2021 m. sausio;22(10):5286. Adresas: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/10/5286>

32. Wasilewska E, Małgorzewicz S. Impact of allergic diseases on fertility. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* [Prieiga per internetą]. 2019 m. spalio;36(5):507–12. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6906954/>
33. Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Bartuzi Z. Fertility and allergy: Is there a correlation? *Postępy Hig Med Dośw.* 2019 m. rugsėjo 12 d.;73:440–6.
34. Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Żbikowska-Gotz M, Adamczak R, Bartuzi Z. Analysis of allergen profile in patients sensitized to canine allergen and potential Can f 5 cross-reactivity with human PSA. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Prieiga per internetą]. 2021 m. birželio 11 d. ;35:20587384211023670. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8202253/>
35. Bláfoss J, Hansen AV, Malchau Lauesgaard SS, Ali Z, Ulrik CS. Female asthma and atopy - impact on fertility: a systematic review. *J Asthma Allergy.* 2019 m.;12:205–11.
36. Esfandiari N, Nesbit C, Litzky J, Dela Cruz D, Gibson S, DeMars L, ir kt. High prevalence of allergy in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2020 m. vasario;37(2):311–20.
37. HAYASHI K, KUSAKABE KT, SUGIMOTO S, WAKITANI S, SUGI S, KUNIYOSHI N, ir kt. Influence of Atopic Dermatitis on Reproduction and Uterine Natural Killer Cells. *J Vet Med Sci* [Prieiga per internetą]. 2014 m. birželio;76(6):913–6. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108779/>
38. Furlow B. Respiratory disease and fertility are linked-but why? *Lancet Respir Med.* 2014 m. sausio;2(1):28.

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto išduoto leidimo atlikti biomedicininį tyrimą kopija.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* diagnostinė reikšmė, bei buitinių alergenų įtaka alerginio rinito, bronchinės astmos bei atopinio dermatito pasireiškimui“ 2023-07-24 Nr. 2023-LP-60
pagrindinėms tyrėjoms Violetai Kvedarienei, Auksei Zinkevičienei

PRITARIMAS BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2020/5-1221-716 pakeitimas Nr. 1


Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininio tyrimu „*Tyrimų in vitro ir in vivo diagnostinė reikšmė, bei buitinių alergenų įtaka alerginio rinito, bronchinės astmos bei atopinio dermatito pasireiškimui*“ (leidimas Nr. Nr. 2020/5-1221-716, išduotas 2020 05 26 d.) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** LR biomedicininų tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- vadovaujamosi protokolu (Nr. 20200220, versija Nr.5, data 2023 07 05);
- teikiama informuoto asmens sutikimo forma tėvams (versija Nr.2 , data 2023 02 22), pritarimas dalyvauti tyrime 12-17 metų vaikui ir paaugliui (versija Nr.1 , data 2023 07 02), informacinis lapelis vaikui iki 12 metų (versija Nr.1 , data 2023 06 07);
- įtraukiamos tyrėjos Ana Kozlovska, Jūratė Civinskaitė, Gabija Didžiokaitė ir kiti tyrimą atliekantys asmenys Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto studentai Emilis Geteckas, Aida Kuznecovaitė, Inga Česnulevičiūtė, Austėja Grudytė, Gabrielė Džiugaitė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

2 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto išduoto leidimo atlikti biomedicininį tyrimą kopija.


VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2024 02 13 Nr. 2024/2-1558-1026

Tyrimo pavadinimas:

Moterų neišskios kilmės nevaisingumo imuninių ir alerginių priežasčių bei sąsajų analizė

Protokolo Nr.: IAC_N3
Versija: 03
Data: 2024 01 22


Informuoto asmens sutikimo forma: 3
2024 01 22

Pagrindinis tyrėjas: **Violeta Kvedarienė**

Įstaigos pavadinimas: UAB Inovatyvios alergologijos centras
Adresas: M. Mažvydo g. 13-47, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2029 03**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2024 m. vasario 13 d. sprendimu (protokolas Nr. 2024/2)

Pirmininkas  doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komitetų duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

3 priedas. Tyrime naudotas klausimynas.

Koks Jūsų amžius? (Įrašykite skaičių, pvz., 29)*

Ar manote, kad esate alergiška? Jeigu taip, nurodykite, kam.*

Ar odos dūrio mėginių metu arba remiantis kraujo tyrimais Jums yra nustatyta alergija (pvz., maistui, vaistams, įkvepiamiems alergenams ir pan.)? *

- Taip
- Ne

Ar kada nors gyvenime Jums buvo diagnozuota kuri nors iš šių alerginių ligų? Jeigu taip, pažymėkite visas, kurios Jums buvo diagnozuotos.*

- Alerginė sloga (alerginis rinitas)
- Atopinis dermatitas
- Bronchinė astma
- Alerginis konjunktyvitas
- Dilgelinė
- Šienligė
- Neturiu jokių alerginių ligų
- Nežinau
- Kita:

Ar gydytojas alergologas-imunologas Jums yra diagnozavęs alergiją šiems alergenams?*

- Maistui
- Vaistams
- Cheminėms medžiagoms
- Vabzdžiams
- Įkvepiamiems alergenams (žiedadulkės, dulkių erkutės ir kt.)
- Alergija man nebuvo diagnozuota

Jeigu jums yra diagnozuota alergija įkvepiamiems alergenams, kuriems iš jų esate alergiška?*

- Dulkių erkutėms
- Žiedadulkėms
- Šuniui
- Katei
- Pelėsiui
- Alergija įkvepiamiems alergenams diagnozuota nebuvo

Jeigu jums yra diagnozuota alergija maisto produktams, kokiems maisto produktams esate alergiška?

Jeigu jums yra diagnozuota alergija vaistams, kokiems vaistams esate alergiška?

Jeigu jums yra diagnozuota alergija vabzdžiams, kokiems vabzdžiams esate alergiška?

Jeigu jums yra diagnozuota alergija cheminėms medžiagoms, kokioms medžiagoms esate alergiška?

Ar Jums yra diagnozuota alergija lateksui?*

- Taip
- Ne

Ar Jums yra diagnozuota alergija lubrikantams?*

- Taip
- Ne

Ar esate jautusi alergijos simptomus saugių lytinių santykių metu (naudojantis prezervatyvais) naudojant lubrikantus?*

- Taip
- Ne
- Lytinių santykių metu nei karto nesinaudojau lubrikantais

Ar esate jautusi alergijos simptomus nesaugių lytinių santykių metu (nesinaudojant prezervatyvais) naudojant lubrikantus?*

- Taip
- Ne
- Lytinių santykių metu nei karto nesinaudojau lubrikantais

Jei esate jautusi alergijos simptomus lytinių santykių metu naudojantis lubrikantais, kokiems lubrikantams jautėte šiuos simptomus?*

- Vandens pagrindo lubrikantams
- Aliejaus pagrindo lubrikantams
- Silikono pagrindo lubrikantams
- Hibridiniams lubrikantams
- Nesu alergiška jokiems lubrikantams
- Kita:

Ar po saugių lytinių santykių, naudojantis prezervatyvais, esate pajutusi kažkurį/kažkuriuos iš šių simptomų? Pažymėkite visus simptomus, kuriuos esate pajutusi.*

- Bendras diskomfortas lytinių organų srityje
- Lytinių organų deginimas
- Lytinių organų paraudimas/patinimas

- Lytinių organų niežulys
- Niežulys kitose kūno vietose
- Akių vokų paraudimas/patinimas
- Akių ašarojimas
- Čiaudulys
- Nosies užgulimas
- Sloga
- Dusulys
- Kosulys
- Nesu pajutusi nei vieno iš šių simptomų
- Kita:

Ar po nesaugių lytinių santykių, nesinaudojant prezervatyvais, esate pajutusi kažkuri/kažkuriuos iš šių simptomų? Pažymėkite visus simptomus, kuriuos esate pajutusi.*

- Bendras diskomfortas lytinių organų srityje
- Lytinių organų deginimas
- Lytinių organų niežulys
- Niežulys kitose kūno vietose
- Lytinių organų paraudimas/patinimas
- Akių vokų paraudimas/patinimas
- Akių ašarojimas
- Čiaudulys
- Nosies užgulimas
- Sloga
- Dusulys
- Kosulys
- Nesu pajutusi nei vieno iš šių simptomų
- Kita:

Ar pažymėjote bent vieną iš aukščiau pateiktų simptomų po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo)?*

- Taip
- Ne

Kiek laiko po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo) pastebėdavote alergijai spermai būdingus simptomus lytinių organų srityje (pvz., lytinių organų deginimas, patinimas, paraudimas ir pan.)?*

- Iš karto po sąlyčio su vyro sperma
- 5-10 min. po sąlyčio su vyro sperma
- 30 min po sąlyčio su vyro sperma
- 1 val. ar vėliau po sąlyčio su vyro sperma
- Kita:

Kaip dažnai šie simptomai atsiranda po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo)? *

- o Po kiekvienų nesaugių lytinių santykių
- o 75% nesaugių lytinių santykių
- o 50% nesaugių lytinių santykių
- o 25% nesaugių lytinių santykių
- o Kita:

Ar šie simptomai išliko ir naudojant barjerinę kontracepciją (prezervatyvus)?*

- o Taip
- o Ne

Ar šiuos simptomus esate jautusi nesinaudojant lubrikantais nesaugių lytinių santykių metu?*

- o Taip
- o Ne
- o Visuomet naudoju lubrikantus nesaugių lytinių santykių metu

Kada pajutote pirmuosius alergijai spermai būdingus simptomus po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo)?*

- o Po pirmųjų nesaugių lytinių santykių
- o Po kelių nesaugių lytinių santykių
- o Po 1-2 metų po pirmų nesaugių lytinių santykių
- o Po 3-5 metų po pirmų nesaugių lytinių santykių
- o Po 5-10 metų po pirmų nesaugių lytinių santykių
- o Po daugiau nei 10 metų po pirmų nesaugių lytinių santykių
- o Kita:

Kiek Jums buvo metų, kai pajutote pirmuosius aukščiau paminėtus simptomus po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo)? (Įrašykite skaičių)*

Jei turėjote daugiau nei vieną partnerį, ar šie simptomai po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo) pasikartodavo nepriklausomai nuo partnerio?*

Ar šie aukščiau paminėti simptomai pasireiškia kiekvieną kartą po nesaugių lytinių santykių (be prezervatyvo)?*

- o Taip
- o Ne

Jei pažymėjote bent vieną iš alergijai spermai būdingų simptomų, ar kada nors dėl jų kreipėtės į gyd. akušerį-ginekologą?*

- o Taip
- o Ne

Jei kreipėtės dėl šių simptomų į gyd. akušerį-ginekologą, ką gydytojas diagnozavo ar rekomendavo / kokį gydymą paskyrė?*

Kiek Jums buvo metų, kai pirmą kartą turėjote kontaktą su vyro sperma? (Įrašykite skaičių pvz., 23)*

Ar kada nors gyvenime esate pastojusi? (pvz. teigiamas nėštumo testas)*

- Taip
- Ne

Ar esate susidūrusi su sunkumu pastoti?*

- Taip
- Ne
- Kita:

Ar kada nors lankėtės pas vaisingumo specialistą/vaisingumo klinikoje?*

- Taip
- Ne
- Kita:

Ar gydytojas specialistas (gyd. akušeris - ginekologas) Jums buvo diagnozavęs nevaisingumą (dėl bet kokios priežasties)?*

- Taip
- Ne

Jei į prieš tai buvusį klausimą atsakėte "taip", kokia buvo nurodyta/nustatyta nevaisingumo priežastis?

Jei šiuo metu bandote pastoti, kiek mėnesių ar metų bandote pastoti?

Ar kada nors gyvenime Jums buvo diagnozuota kokia nors ginekologinė patologija ar bet kuris kitas ginekologinis susirgimas? Pažymėkite visas Jums kada nors gyvenime diagnozuotas patologijas.*

- Endometriozė (mažojo dubens, gimdos, žarnų ar kt.)
- Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS, PCOS)
- Kiaušidžių veiklos disfunkcija
- Gimdos kūno polipas
- Gimdos mioma
- Kiaušidės cista
- Lytiškai plintančios infekcijos (chlamidiozė, gonorėja, ŽIV ir kt.)
- Man nebuvo diagnozuota jokių ginekologinių susirgimų

Kita:

Ar rūkote?*

Taip

Ne

Kiek vidutiniškai surūkote per dieną?*

Nerūkau

1-2 cigaretės per dieną

3-5 cigaretės per dieną

5-10 cigarečių per dieną

10-20 cigarečių per dieną

>20 cigarečių per dieną

Kita:

Ar vartojate alkoholi?*

Taip

Ne

Kaip dažnai vartojate alkoholi?*

Nevartuju alkoholio

1 bokalą/taurę/stiklinę per mėnesį

1 bokalą/taurę/stiklinę per 2 savaites

1 bokalą/taurę/stiklinę per savaitę

1 bokalą/taurę/stiklinę kas 2-3 dienas

1 bokalą/taurę/stiklinę kasdien

2-3 bokalus/taures/stiklines per dieną

4 ir daugiau bokalus/taures/stiklines per dieną

Ar vartojate kitas psichotropines medžiagas, pvz., haliucinogenai, kanabinoidai, opioidai, psichikos stimulatoriai?*

Taip

Ne

Kaip dažnai vidutiniškai vartojate psichotropines medžiagas?*

Nevartuju psichotropinių medžiagų

1 kartą per metus

1 kartą per pusę metų

1 kartą per 3 mėnesius

1 kartą per mėnesį

1 kartą per 2 sav.

1 kartą per savaitę

o Dažniau nei kartą per savaitę

o Kita:

Šiuo metu yra pradedamas vykdyti mokslinis tiriamasis darbas, kurio metu atliekami išsamesni nemokami tyrimai moterims, kurioms yra įtariama alergija spermai. Nustatyta alergija spermai galėtų padėti moterims geriau suprasti savo organizmą ir tikėtiną sutrikusio vaisingumo priežastį. Jeigu norėtumėte apie šį tyrimą sužinoti daugiau ir būti pakviesta atlikti alergologinių diagnostinių tyrimų, prašome palikti savo el. paštą ir telefono numerį (šie Jūsų duomenys nebus viešinami - jie bus naudojami tik vidiniais mokslo tikslais, t.y. kad galėtume su Jumis susisiekti, kai tyrimas bus pradėtas vykdyti).

Šiuo metu yra atliekamas mokslinis tyrimas apie alergijų ir nevaisingumo sąsają. Moterims, dalyvaujančioms tyrime, yra galimybė nemokamai atlikti tyrimus ir diagnozuoti padidėjusį jautrumą (alergiją) ~290 alergenų. Tyrime yra kviečiamos dalyvauti tiek alergiškos, tiek nealergiškos vaisingos bei turinčios vaisingumo sutrikimų moterys. Jeigu norėtumėte daugiau sužinoti apie šį tyrimą ir būti pakviesta nemokamai atlikti alergologinių ir imunologinių diagnostinių tyrimų, prašome palikti savo el. paštą ir telefono numerį (šie Jūsų duomenys nebus viešinami - jie bus naudojami tik vidiniais mokslo tikslais, t.y. kad galėtume su Jumis susisiekti).

Kiti Jūsų pastebėjimai, komentarai, atsakymų papildymai.