

Л. Л. Воронцова, Ю. О. Кривохацька, В. А. Коваленко, М. І. Дуб, М. Є. Журавльова, О. О. Міхєєв
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

L. L. Vorontsova, Yu. O. Kryvohatskaya, V. A. Kovalenko, M. I. Dub, M. Ye. Zhuravlova, O. O. Mikheev
SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВПЛИВ ЕНДОТОКСИНІВ ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ НА КЛІТИННІ ФАКТОРИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ІНФЕРТИЛЬНИХ ЧОЛОВІКІВ

Endotoxins of gram-negative bacteria affect cellular factors of infertile men's innate immunity

Резюме

Незважаючи на досягнуті успіхи, чоловіче безпліддя і досі залишається складною патологією для діагностики. Перспективним напрямком з вивчення патогенезу порушень чоловічої репродуктивної функції є дослідження впливу ендотоксинів грамнегативних бактерій на стан клітинної ланки вродженого імунітету у чоловіків з порушеннями репродуктивної функції.

Мета дослідження. Вивчити вплив ендотоксину грамнегативних бактерій на стан фагоцитарної ланки імунної системи у чоловіків з порушеннями фертильності еякуляту.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у 54 чоловіків у віці від 20 до 45 років, які були розділені на 3 групи. Першу (контрольну) групу склали 20 здорових чоловіків без порушень репродуктивної системи. До другої групи увійшли 19 чоловіків із зниженою фертильністю еякуляту. Третю групу склали 15 чоловік з відсутніми фертильними властивостями еякуляту.

Усім чоловікам було проведено комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ, та оцінку стану фагоцитарної ланки імунної і ендотоксин-антиендотоксинової систем.

Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження стану ендотоксин-антиендотоксинової системи виявлено, що у чоловіків з безпліддям має місце ендотоксина агресія, яка змінює гострий характер (при значному зниженні фертильності еякуляту) на хронічний (при повній відсутності фертильних властивостей еякуляту). Зміни показників вродженої ланки імунної системи, що спостерігаються у безплідних чоловіків

Abstract

Despite progress achieved, male infertility is remains a relevant and challenging pathology for diagnosis. A promising direction of investigation of the pathogenesis of disorders of male reproductive function is defining the study of the influence of endotoxins of gram-negative bacteria on the state of the cellular level of innate immunity in males with reproductive function disorders.

Purpose. Research the endotoxins of gram-negative bacteria on the state of phagocytic link of immune system in men with fertile damages in ejaculate.

Materials and methods. 54 men aged from 20 to 45 years have been submitted to the studies. The first group (control one) consists of 20 healthy men damages free in reproductive system; they had 1–2 children aged 1–2 years. 19 men with decreased fertility in ejaculate were in the second group. 15 men whose ejaculate was lacking in fertile properties have been included in the third group. All men have been submitted to complex study including spermogram analysis according to recommendations of WHO and assessment of condition in phagocytic link of immune and endotoxin-antiendotoxin systems.

Results and discussion. As a result of the studying condition of endotoxin-antiendotoxin system it has been revealed that endotoxin aggression occurs in infertile men it transforms acute character (in considerable decreasing ejaculate fertility) into chronic one (in absolute lack of fertile properties in ejaculate). Changes for indices of immune system link damaged indicate increasing tension, that, obviously, assumes

свідчать про зростання напруги, що, вочевидь, вказує на наявність альтернативних факторів (зокрема, грамнегативних бактерій), які сприяють, в свою чергу, порушенню сперматогенезу.

Висновки. Ендотоксина агресія, і зокрема хронічна, є важливою ланкою патогенезу чоловічого безпліддя, в той час як висока концентрація ЛПС сприяє активації фагоцитарної ланки імунної системи, вочевидь, компенсаторного характеру.

Ключові слова: вроджений імунітет, ендотоксин, чоловіче безпліддя.

alternative available agents (in particular, gram-negative bacteria), which further damages of spermatogenesis.

Conclusions. It is possible to assume, that endotoxin aggression, in particular, chronic one is an important link for pathogenesis of male infertility, though high concentrations in LPS potentiate immune phagocytic link, obviously, as compensator.

Keywords: endotoxin, innate immune system, male infertility.

ВСТУП

Згідно статистиці, в нашій країні близько 15% пар, що знаходяться в шлюбі, мають проблеми з зачаттям дитини [1]. Раніше увагу було сконцентровано на оцінці фертильності жінки, а в світлі останніх даних літератури вважається, що в 20–30% випадків безпліддя цілком залежить від порушення запліднюючої здатності чоловіка і близько 30% випадків пов'язано з наявністю як чоловічого, так і жіночого фактору. Виходячи з цього, стає очевидним, що приблизно в половині випадків порушень фертильності мова йде про чоловічий фактор безпліддя [2].

Найбільш значущим дослідженням у діагностиці чоловічого безпліддя вважається спермограма. Однак, результати дослідження не завжди надійні: результати проведених досліджень свідчать, що фертильність була збережена навіть при відхиленнях показників спермограми від норми, в той час, як безпліддя може спостерігатись і в чоловіків з нормоспермією [3]. Причини, що призводять до зниження фертильних властивостей еякуляту, ще й досі до кінця не з'ясовані і чоловіче безпліддя залишається складною патологією для діагностики [4].

На думку деяких авторів, одним із факторів порушення фертильності вважають інфекційно-запальні процеси різних відділів уrogenетального тракту [5]. Незаперечним є й той факт, що для розвитку інфекційного процесу необхідні певні умови – неспроможність основних ланок імунної системи, однак, їхній вклад у розвиток патології часто недооцінюється [6, 7].

В останні роки накопичується все більше даних про ключову роль імунної системи у розвитку патології чоловічих статевих органів, однак, стан фагоцитарної ланки імунної системи залежно від типів порушень фертильності вивчений недостатньо, а отримані дані досить суперечливі [8, 9].

Відомо, що сперматогенез є одним із найбільш динамічних процесів в організмі, що робить його вкрай чутливим до дії пошкоджувальних агентів як ендогенного, так і екзогенного генезу [10]. Одну з провідних ролей у формуванні синдрому ендогенної інтоксикації відіграє саме ендотоксин (ЕТ) грамнегативних бактерій, що володіє виключно високою біологічною активністю і від-

носиться до числа найбільш сильних екзогенних модуляторів імунної реактивності [11]. Основна патофізіологічна дія ЕТ опосередковується індукцією викиду цілого ряду ендогенних медіаторів запалення, що синтезуються в основному клітинами мієло-моноцитарного ряду [12]. Активовані під впливом ЕТ нейтрофіли і макрофаги звільняють в навколишнє середовище значну кількість вільних радикалів, які забезпечують подальшу дестабілізацію біологічних мембран і, відповідно, потенціювання цитотоксичного ефекту бактеріальних токсинів [13].

Таким чином формується, так зване, «порочне» коло, де, з одного боку, порушення біоценозу сприяє пригніченню місцевого імунітету, а з іншого – на тлі зниженого імунного захисту, виникають умови, для реалізації патогенного впливу коменсалів, що в свою чергу, ще більше посилює імунну неспроможність організму [14, 15].

І все ж механізм дії бактеріальних ЛПС або ендотоксинів на імунну систему досить складний і до кінця в даний час не вивчений.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив ендотоксину грамнегативних бактерій на стан фагоцитарної ланки імунної системи у чоловіків з порушеннями фертильності еякуляту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено у 54 чоловіків у віці від 20 до 45 років, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні, що погоджена комітетом з біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» і у відповідності з етичними та морально-правовими вимогами Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Всі чоловіки були розділені на 3 групи. Першу (контрольну) групу склали 20 здорових чоловіків без порушень репродуктивної системи, які мали 1–2 дітей у віці від 1 до 5 років. До другої групи увійшли 19 чоловіків із зниженою фертильністю еякуляту. Третю групу склали 15 чоловік з відсутніми фертильними властивостями еякуляту. Чоловіки другої і третьої групи пере-

бували у бездітному шлюбі від 1 до 15 років.

Кожному пацієнту було проведено мікробіологічне дослідження еякуляту згідно Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебных учреждений». При проведенні бактеріологічного дослідження еякуляту у чоловіків 2 та 3 груп було виявлено бактеріоспермію, обумовлену грампозитивною та грамнегативною флорою.

Усім чоловікам було проведено комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ [16] та оцінку стану фагоцитарної ланки імунної і ендотоксин-антиендотоксинової систем.

Оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів крові проводили за методикою, заснованій на визначенні поглинальної та перетравлювальної їхньої здатності через 30 і 120 хв після преінкубації з добовою культурою штаму *Staphylococcus epidermidis* [17]. Кислородозалежний метаболізм нейтрофілів (НСТ-тест) та функціональний резерв клітин (стимульований НСТ-тест) оцінювали за здатністю клітин до відновлення нітросинього тетразолію за М. Є. Вісманом, А. Н. Маянським [18].

Визначення сумарної концентрації ендотоксину (ЕТ) в системному кровотоці проводили з використанням «Мікро-ЛАЛ-тесту». Для оцінки гуморальної ланки антиендотоксिनного імунітету визначали титри антитіл до гліколіпіду (At до ГЛП) та загального антигену ентеробактерій (At до ЗАЕ) методом «СОІС-ІФА».

Статистична обробка отриманих кількісних даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.). Статистичні розбіжності порівнюваних показників встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовица, при рівні значущості 0,05.

Аналізовані дані представлені як «медіана та інтерквартильний розмах»: Me (RQ = UQ – LQ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене нами мікробіологічне дослідження еякуляту показало, що у спектрі мікроорганізмів, що виділялися з проб безплідних чоловіків, були присутні як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії (*E. coli*, *Ent. faecalis*, *S.*, *Str* – як коагулагонегативні, так і коагулагопозитивні), а також грибки роду *Candida*. Порівняльний аналіз мікробіоценозу еякуляту чоловіків з безпліддям свідчив, що у чоловіків другої групи (із зниженою фертильністю еякуляту) в 80% випадків була висіяна умовно патогенна флора, представлена *Ent. Faecalis*, *S. haemolyticus* в концентраціях від 10^2 до 10^6 КУО/мл, *C. albicans* – 10^3 КУО/мл

та *S. epidermidis* – скудний ріст. Тоді як у чоловіків третьої групи (з відсутніми фертильними властивостями еякуляту) висіяна флора була представлена *Str. mitis* – 10^6 КУО/мл, *S. epidermidis* – 10^4 КУО/мл, *S. haemolyticus* – 10^4 КУО/мл, *E. coli* – 10^7 КУО/мл, *Klebsiella pneumonia* – 10^4 КУО/мл.

Зважаючи на те, що якоїсь однозначної інформації стосовно впливу змін мікробіоценозу на фертильні властивості еякуляту за результатами мікробіологічних досліджень нам встановити не вдалося, окрім, самого факту наявності змін. З іншого боку, враховуючи відомі дані, що виявлені асоціації бактерій володіють здатністю до зниження неспецифічної реактивності, що, в свою чергу, нерідко призводить до хронізації запального процесу, подальшій дисемінації мікстинфекції та, вочевидь, розвитку безпліддя, представляло інтерес більш поглиблене вивчення впливу бактеріальної інфекції, і зокрема стану ендотоксин-антиендотоксинової системи, на чоловічий репродуктивний потенціал.

Дослідження ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків другої групи виявило значне збільшення концентрації ЕТ в загальному кровотоці на 1079% відносно контрольної групи (табл. 1). Відзначена тенденція до збільшення титрів At до ГЛП та At до ЗАЕ на 11% і 8% по відношенню до показників контролю відповідно. Таким чином, у чоловіків другої групи зростання рівня ЕТ відбувалось на тлі підвищення активності гуморальної ланки антиендотоксिनного імунітету, що, вочевидь, свідчить про розвиток гострої ЕА у даної групи чоловіків.

Аналіз ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків третьої групи виявив суттєве збільшення концентрації ЕТ майже в 25 раз (на 2389%) відносно контрольної групи. Рівень At до ГЛП та At до ЗАЕ був знижений на 40% і 25% відносно контрольної групи відповідно. Таким чином, у чоловіків третьої групи виявлено суттєве зростання рівня ЕТ в загальному кровотоці, на тлі різкого зниження активності гуморальної ланки антиендотоксिनного імунітету, що свідчить про розвиток хронічної ЕА у даній групі чоловіків.

При вивченні показників функціонально-метаболічного статусу нейтрофілів і моноцитів (табл. 2) у чоловіків зі зниженою фертильністю еякуляту (друга група) в порівнянні з контрольними значеннями було виявлено зниження функціональної активності нейтрофілів (ФІН) як на 30 хв, так і на 120 хв на 13% і 9% відповідно, що в останньому випадку є статистично недостовірним, але клінічно значущим. Поглинальна здатність нейтрофілів на 30 хв відповідала контрольним показникам, в той час як перетравлююча здатність нейтрофілів була підвищена на 27% відносно значень контрольної групи.

Таблиця 1

Стан ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків з різними видами порушення фертильності еякуляту Me ($RQ = UQ - LQ$)

Показник, одиниці вимірювання	Концентрація ЕТ, Еу/ml	Титр антитіл до ГЛШ, у.о.	Титр антитіл до ЗАЕ, у.о.
Група 1 (n = 20)	0,19 (0,21 – 0,18 = 0,03)	195,2 (196,1 – 193,9 = 2,2)	389,4 (389,8 – 388,9 = 0,9)
Група 2 (n = 19)	2,24* (2,34 – 1,98 = 0,36)	216,0 (218,4 – 213,8 = 4,6)	421,1* (424,7 – 419,3 = 5,4)
Група 3 (n = 15)	4,73* (4,80 – 4,43 = 0,37)	116,9* (120,6 – 112,2 = 8,4)	291,2* (300,4 – 289,6 = 10,8)

Примітка: * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи

Таблиця 2

Стан функціонально-метаболического статусу нейтрофілів і моноцитів у чоловіків з різними видами порушення фертильності еякуляту Me ($RQ = UQ - LQ$)

Показник, одиниця вимірювання	1 група (n = 20)	2 група (n = 19)	3 група (n = 15)
ФІН на 30 хв, %	58 (74 – 29 = 45)	50,5 (59,0 – 41,0 = 18)	48* (52 – 38 = 14)
ФЧН на 30 хв, у.о.	1,8 (6,5 – 1,3 = 5,2)	1,85 (3,0 – 1,4 = 1,6)	1,5*, ** (1,8 – 1,3 = 0,5)
ФІН на 120 хв, %	50 (68 – 29 = 39)	45,5 (52,0 – 40,0 = 12)	54 (57 – 39 = 18)
ФЧН на 120 хв, у.о.	1,3 (3,1 – 1,1 = 2,0)	1,7* (2,2 – 1,2 = 1,0)	1,5** (1,8 – 1,3 = 0,5)
ФІМ на 30 хв, %	28 (30 – 20 = 10)	29 (45 – 24 = 21)	30 (30 – 22 = 8)
ФЧМ на 30 хв, у.о.	1,4 (1,7 – 1,0 = 0,7)	1,5 (1,9 – 0,9 = 1,0)	1,7 (1,7 – 1,0 = 0,7)
ФІМ на 120 хв, %	20 (25 – 16 = 9)	24,5 (54,0 – 20,0 = 34)	28* (35 – 24 = 11)
ФЧМ на 120 хв, у.о.	1,1 (1,5 – 0,8 = 0,7)	1,3 (3,1 – 0,7 = 2,4)	1,5* (1,7 – 1,0 = 0,7)
НСТсп, у.о.	1,2 (1,3 – 1,0 = 0,3)	1,5 (1,9 – 0,7 = 1,2)	1,1 (1,5 – 1,0 = 0,5)
НСТст, у.о.	1,4 (1,5 – 1,0 = 0,5)	1,8* (2,2 – 0,7 = 1,5)	1,1 (1,4 – 0,9 = 0,5)

Примітка: * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; ** – $p < 0,05$ відносно 2 групи

Функціональна активність моноцитів (ФІМ) на 30 хв у чоловіків другої групи відповідала значенням контрольної групи. ФІМ на 120 хв перевищував контрольні дані на 22%. Поглинальна та перетравлююча здатність моноцитів були підвищені на 7% (що є статистично недостовірним, але клінічно значущим) та на 18% відносно контрольних показників відповідно.

Нами було також проведено вивчення особливостей розвитку функціонування фагоцитуючих клітин, показником яких є НСТ-тест. Спонтанний НСТ-тест відображає ступінь функціонального подразнення фагоцитуючих клітин. Стимульований НСТ-тест характеризує потенційну активність фагоцитуючих клітин і розгля-

дається як біохімічний критерій їх готовності до завершення фагоцитозу. При цьому в більшій мірі це відноситься до блокади вироблення кислородозалежних бактерицидних факторів. При проведенні досліджень у чоловіків другої групи нами встановлено підвищення активності фагоцитуючих клітин як у спонтанному НСТ-тесті на 25%, так і стимульованого НСТ-тесту на 29% по відношенню до показників здорових чоловіків.

Таким чином, у чоловіків зі зниженою фертильністю, фагоцитарне число нейтрофілів і моноцитів як на стадії поглинання, так і на стадії перетравлення свідчать про завершеність фагоцитозу. Підвищені показники НСТ-тесту свідчать про стан напруги неспецифічної ланки

імунної системи.

При проведенні дослідження функціонально-метаболічного статусу нейтрофілів і моноцитів у чоловіків з відсутньою фертильністю еякуляту (третя група) виявлено зниження функціональної активності нейтрофілів на 30 хв на 17%, в той час як на 120 хв вона перевищувала на 8% показники контрольної групи, що в останньому випадку є статистично недостовірним, але клінічно значущим. Поглинаюча здатність нейтрофілів була зниженою на 17%, а перетравлююча перевищувала на 15% значення контрольної групи.

Функціональна активність моноцитів на 30 хв у чоловіків третьої групи практично не змінювалась, тоді як на 120 хв вона перевищувала показники контролю на 40%. Поглинаюча і перетравлююча здатності моноцитів були підвищеними. Так ФЧМ на 30 хв перевищувало значення контрольної групи на 21%, а ФЧМ на 120 хв – на 36% відповідно.

Відмічено зниження показників як спонтанного НСТ-тесту на 8% (що є статистично недостовірним, але клінічно значущим), так і стимульованого НСТ-тесту на 21% у чоловіків третьої групи відносно контролю.

Таким чином, вивчення фагоцитарної системи у чоловіків з відсутньою фертильністю еякуляту виявило активацію як нейтрофільної, так і моноцитарної ланок імунної системи, вочевидь компенсаторну, на тлі дефіциту функціонально-метаболічного резерву нейтрофілів.

Виходячи з результатів наших досліджень представляється можливим припустити, що

основний вплив на активацію фагоцитарної ланки імунної системи чинять значно підвищені концентрації ЛПС у загальному кровотоці.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження стану ендотоксин-антиендотоксинової системи виявлено, що у чоловіків з безпліддям має місце ендотоксинові агресія, яка змінює гострий характер (при значному зниженні фертильності еякуляту) на хронічний (при повній відсутності фертильних властивостей еякуляту).

2. Зміни показників вродженої ланки імунної системи, що спостерігаються у чоловіків зі зниженою або відсутньою фертильністю еякуляту свідчать про зростання напруги, що, вочевидь, вказує на наявність альтернативних факторів (зокрема, грамнегативних бактерій), які сприяють, в свою чергу, порушенню сперматогенезу.

3. Можна припустити, що ендотоксинова агресія, і зокрема хронічна, є важливою ланкою патогенезу чоловічого безпліддя, в той час як висока концентрація ЛПС сприяє активації фагоцитарної ланки імунної, вочевидь, компенсаторного характеру.

4. Визначення стану ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків з порушеннями репродуктивної функції є необхідною складовою комплексного обстеження, яка може дозволити удосконалити діагностику чоловічого безпліддя та сприяти розробленню патогенетичнообґрунтованої тактики лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горпинченко І. І., Нуріманов К. Р., Сайдакова Н. О. Чоловіче безпліддя в Україні: статистика та тенденції // Здоров'я чоловіка. – 2012. – № 4. – С. 132–141.
2. Чадаев В. Е., Козуб Н. И., Мироненко М. В. Мужское бесплодие: современные аспекты // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 79–82.
3. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome // Human Reproduction. – 2010. – № 25. – С. 1594–1608.
4. Ціпоренко С. Ю., Лоскутова І. В. Субпопуляційний склад лейкоцитів сперми та його вплив на морфогенез сперматозоїдів у чоловіків з урогенітальною інфекцією залежно від фертильності // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 4. – С. 120–123.
5. Badalyan R. R., Fanarjyan S. V., Aghajanyan I. G. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis // Andrologia. – 2003. – № 35, (5). – С. 263–265.
6. Бухарин О. В., Кузьмин М. Д., Иванов Ю. В. Роль микробного фактора в патогенезе мужского бесплодия // Журнал микробиологии. – 2000. – № 2. – С. 106–110.
7. Кулаков В. И., Сухих Г. Т., Ванко Л. В. Иммунология репродукции // Вестник РАМН. – 1999. – № 4. – С. 44–48.
8. Ціпоренко С. Ю. Вплив Імунокорекції на запальний процес урогенітального тракту у чоловіків з безпліддям // Фізіологічний журнал. – 2013. – № 59, (6). – С. 72–80.
9. Божедомов В. А. Николаева М. А., Голубева Е. Л. Проблемы диагностики иммунологической причины мужского бесплодия // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 81–89.
10. Галимов С. Н., Амиров З. К., Галимова Е. Ф. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факторы и гипотезы // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 19–22.
11. Anikhovskaya A. N., Oparina O. N., Yakovleva M. M. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. – 2006. – № 32, (2). – С. 200–203.

12. Bierhaus A., Chen J. B., Liliensiek B. LPS and cytokine-activated endothelium // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – № 26, (5). – С. 571–587.

13. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В. Состояние антирадикальной защиты клеток в динамике бактериального эндотоксикоза и возможности их медикаментозной коррекции // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 11. – С. 55–58.

14. Габидуллин З. Г., Ахтариева А. А., Тюгунов М. М. Взаимодействие бактерий семейства Энтеробактерии с антигенпрезентирующими клетками иммунной системы // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2009. – № 4, (5). – С. 78–86.

15. Тарковский И. С. Эволюция взглядов на

проблему оппортунистических инфекций // *Национальные дни лабораторной медицины России: Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика»*, 2015. – М., 2015. – С. 70.

16. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [4th ed.]. New York: Cambridge University Press, 1999. – 128 p.

17. Фримель Н. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1984. – 472 с.

18. Виксман М. Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань: Казанский НИИЕМ, 1979. – 21 с.

REFERENCE

1. Gorpynchenko I. I., Nurimanov K. R., Sajdakova N. O. (2012) Chovoloviche bezplidyya v Ukrayini: statystyka ta tendencyi [Male infertility in Ukraine: statistics and trends]. *Zdorove muzhchyny*, no 4, pp. 132–141.

2. Chadaev V. E., Kozub N. I., Mironenko M.V. (2007) Muzhskoe besplodie: sovremennyye aspekty [Male infertility: contemporary aspects]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, no 4, pp. 79–82.

3. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. (2010) Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. *Human Reproduction*, no 25, pp. 1594–1608.

4. Ciporenko S. Yu., Loskutova I. V. (2012) Subpopulyacynnyy sklad leikocytiv spermy ta yogo vplyv na morfogenezu spermatozoidiv u cholovikiv z urogenital noyu infekciyeyu zalezno vid fertylnosti [Leukocyte subpopulation composition of sperm and its impact on morphogenesis of sperm in men with urogenital infections depending on the fertility]. *Ukrayinskyj zhurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi*, vol. 47, no 4, pp. 120–123.

5. Badalyan R. R., Fanarjyan S. V., Aghajanyan I. G. (2003) Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia*, vol. 35, no 5, pp. 263–265.

6. Buharin O. V., Kuzmin M. D., Ivanov Yu. B. (2000) Rol mikrobnogo faktora v patogeneze muzhskogo besplodiya [The role of microbial factor in the pathogenesis of male infertility]. *Zhurnal mikrobiologii*, no 2, pp. 106–110.

7. Kulakov V. I., Suhij G. T., Vanko L. V. (1999) Immunologiya reprodukcii [Immunology of reproduction]. *Vestnik RAMN*, no 4, pp. 44–48.

8. Tsiporenko S. (2013) Vplyv imunokorekcii na zapalnij proces urogenitalnogo traktu u cholovikiv z bezplidnyam [Influence of immunocorrection on

the inflammatory process of the urogenital tract in men with infertility]. *Fiziologichnij zhurnal*, vol. 59, no 6, pp. 72–80.

9. Bozhedomov V., Nikolaeva M., Golucheva E. (2007) Problemy diagnostiki immunologicheskoy prichiny muzhskogo besplodiya [Problems of diagnostic of immunological causes of male infertility]. *Problemy reprodukcii*, no 2, pp. 81–89.

10. Galimov S. N., Amirov Z. K., Galimova E. F. (2005) «Krizis spermatozoida» i tehnogennoe zagryaznenie okruzhayushchey sredy: faktory i gipotezy [«Sperm crisis» and technogenic pollution: the factors and hypotheses]. *Problemy reprodukcii*, no 2, pp. 19–22.

11. Anikhovskaya A. N., Oparina O. N., Yakovleva M. M. (2006) Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome. *Human Physiology*, vol. 32, no 2, pp. 200–203.

12. Bierhaus A., Chen J., Liliensiek B. (2000) LPS and cytokine-activated endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 26, no 5, pp. 571–587.

13. Bizenkova M. N., Chesnokova N. P., Ponukalina E. V. (2007) Sostoyanie antiradikalnoy zashchity kletok v dinamike bakterialnogo endotoksikoza i vozmozhnosti ih medikamentoznoy korrektsii [Status antiradical defense cells in the dynamics of bacterial endotoxemia and the possibility of their drug correction]. *Fundamentalnyye issledovaniya*, no 11, pp. 55–58.

14. Gabidullin Z. G., Ahtarieva A. A., Tuygunov M. M. (2009) Vzaimodeystvie bakteriy semeystva Enterobacteriaceae c antigenprezentiruyuschimi kletkami immunnoy sistemy [The interaction of bacteria of the family Enterobacteriaceae c antigen-presenting cells of the immune system]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, vol. 5, no 4, pp. 78–86.

15. Tarkovskiy I. S. (2015) Evolyutsiya

vzglyadov na problemu opportunisticheskikh infektsiy [Evolution of views on the problem of opportunistic infections]. Natsionalnyie dni laboratornoy meditsinyi Rossii: Rossiyskiy kongress laboratornoy meditsinyi «Laboratornaya meditsina i klinicheskaya praktika», 2015 g., M. (in Russia).

16. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [4th ed.]. New York: Cambridge University Press, 1999, (in USA).

17. Frimel N. (1984) Immunologicheskie metodyi [Immunological methods]. M.: Meditsina, (in Russia).

18. Viksman M. E., Mayanskiy A. N. (1979) Sposob otsenki funktsionalnoy aktivnosti neytrofilov cheloveka po reaktsii vosstanovleniya nitrosinego tetrazoliya: metod. rekomendatsii [A method for evaluating the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitro blue tetrazolium: method. recommendations]. Kazan: Kazanskiy NIIEM, (in Russia).

Стаття надійшла до редакції 18.10.2017