

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Файзуллаева Н.Я.¹, Ярмухаммедов А.С.², Норкулов Ж.О.¹

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

XULOSA

Bepushtlik keng tarqalgan tibbiy muammo bo'lib, taxminan 50% hollarda erkaklar omili bilan bog'liq. Erkaklarning bepushtligi ko'plab genetik va turmush tarzi omillari bilan bog'liq, ammo taxminan 30% hollari hanuzgacha idiopatik deb tasniflanadi. So'nggi yillarda erkaklarning idiopatik bepushtligining (EIB) patogenezida muhim rol o'ynaydigan turli immunobiokimyoviy omillarga katta e'tibor qaratilmoqda. Immun tizimining buzilishi, oksidlovchi stress, yallig'lanish va gormonal muvozanatning buzilishi spermatozoid sifati va fertillikka sezilarli ta'sir ko'rsatishi ma'lum. Ushbu mexanizmlarni tushunish EIB bilan kasallangan bemorlarning natijalarini yaxshilash uchun yangi diagnostika va davolash usullarini ishlab chiqishda muhimdir.

Kalit so'zlar: idiopatik erkaklar bepushtligi, oksidlovchi stress, metabolomika, proteomika, immunologiya.

Мужчина считается бесплодным, если он не способен вызвать беременность после как минимум 12 месяцев регулярных половых контактов без контрацепции [1]. У 30–45% бесплодных мужчин причина аномальных параметров спермы не определена (идиопатическое мужское бесплодие-ИМБ) [2]. Термин «идиопатический» используется только в том случае, если можно исключить определенные причины мужского бесплодия, такие как: аутоиммунитет сперматозоидов, сексуальная и/или эякуляторная дисфункция, крипторхизм, приобретенное повреждение яичек, проблемы, связанные с приемом лекарственных препаратов, повреждение, вызванное радиацией, варикоцеле, инфекция придаточных желез у мужчин, эндокринные причины, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков, гипогонадотропный гипогонадизм, муковисцидоз, миотоническая дистрофия, гипоспадия, атрофия яичек или аномальный кариотип. Для описания идиопатического мужского бесплодия используются следующие категории (или их комбинации): идиопатическая олигоспермия (концентрация сперматозоидов <20 миллионов на мл), идиопатическая астеноспермия (концентрация сперматозоидов выше 20 миллионов на мл, но низкая подвижность), идиопатическая тератоспермия (нормальная концентрация и подвижность сперматозоидов, но эякулят содержит значительную долю морфологически аномальных сперматозоидов),

SUMMARY

Infertility is a common medical issue, with male factors accounting for approximately 50% of cases. Male infertility is associated with numerous genetic and lifestyle factors, but around 30% of cases remain classified as idiopathic. In recent years, significant attention has been given to the role of various immunobiochemical factors that play a crucial role in the pathogenesis of idiopathic male infertility (IMI). Dysregulation of the immune system, oxidative stress, inflammation, and hormonal imbalances are known to significantly affect sperm quality and fertility. Understanding these mechanisms is essential for developing new diagnostic and therapeutic approaches to improve outcomes for IMI patients.

Keywords: idiopathic male infertility, oxidative stress, metabolomics, proteomics, immunology.

идиопатическая азооспермия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте) [1].

За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании биологии сперматозоидов, а также в диагностике и лечении мужского бесплодия. Это является результатом комбинированных подходов передовой протеомики, биохимии и функциональной геномики. Учитывая сложность процесса сперматогенеза и большое количество вовлеченных в этот процесс генов, вполне вероятно, что значительная часть фенотипов мужского бесплодия имеет генетическое происхождение [3]. На сегодняшний день было обнаружено более 800 генетических локусов, которые участвуют в мужской репродукции у разных видов млекопитающих [4], однако только несколько генетических факторов, таких как хромосомные аномалии и микроделеции Y-хромосомы, в настоящее время регулярно тестируются у бесплодных мужчин [5]. Хотя многие этиологические и патогенетические факторы мужского бесплодия уже выявлены, сложный патомеханизм мужского бесплодия остается всё ещё неясным.

К лучшему пониманию этиопатогенеза мужского бесплодия: Различные факторы участвуют в сперматогенной аберрации и, следовательно, в мужском бесплодии. К ним относятся экологические, генетические, воспалительные, инфекционные, вызванные лекарственными средствами и гор-

мональные нарушения, в дополнение к анатомическим факторам, таким как варикоцеле и обструкция репродуктивного тракта [6]. Варикоцеле считается наиболее распространенной устранимой причиной мужского бесплодия с частотой приблизительно 35% среди мужчин с первичным бесплодием и 70–80% среди мужчин с вторичным бесплодием [7]. В настоящее время многие исследования указывают на связь между варикоцеле и прогрессирующим снижением функции яичек. Гипотезы индукции сперматогенной дисфункции, вызванной варикоцеле, включают повышенную интраскротальную температуру, окислительный стресс (ОС), гипоксию семенных канальцев, венозный рефлюкс, обратный поток надпочечниковых метаболитов и фрагментацию ДНК спермы [8]. Недавний систематический обзор и метаанализ подтвердили связь между восстановлением варикоцеле и улучшением параметров спермы [9], в то время как исследование, проведенное Панах-Наваррете и др. [10], пришло к выводу, что восстановление варикоцеле улучшает параметры анализа спермы только у пациентов с пониженными исходными параметрами.

Также сообщалось об эндокринно-опосредованных факторах окружающей среды и образа жизни, оказывающих пагубное влияние на мужскую фертильность [11]. В частности, среди курильщиков как электронных сигарет, так и обычных сигарет было зарегистрировано значительно более низкое общее количество сперматозоидов [12]. Исследование Холмбо и соавторов [13] показало, что, у курильщиков электронных сигарет и обычных сигарет общее количество сперматозоидов значительно ниже чем у некурящих лиц (147 миллионов против 91 миллиона и 139 миллионов против 103 миллионов соответственно). Хотя клинически общепризнано, что курение оказывает неблагоприятное воздействие на сперматозоиды, необходимы дополнительные исследования влияния курения и электронных сигарет, а также пассивного курения на мужскую фертильность.

Более того, несколько популяционных исследований сообщили об увеличении процента измененных параметров спермы среди мужчин с избыточным весом [14]. Было сообщено о нескольких механизмах, которые изменяют репродуктивную функцию среди мужчин с ожирением, включая повышенный уровень сывроточного эстрадиола и более высокий уровень сывроточного лептина, что напрямую приводит к снижению регуляции тестостерона, эректильной дисфункции и более высоким воспалительным медиаторам [15]. Эти данные привели к развитию нутригеномики, где изучается взаимодействие между питательными веществами, диетой и экспрессией различных генов и их потенциальная роль в здоровье и развитии человека. Таким образом, согласно недавнему исследованию Каннареллы и др. [16], мужское ожирение было связано с мутировавшей последовательностью метилирования ДНК спермы. Другое недавнее исследование предполагает, что мальчики

с избыточным весом с большей вероятностью будут бесплодными мужчинами. Это исследование показало, что у мальчиков с ожирением в препубертальном возрасте яички имели меньший размер по сравнению с их сверстниками без ожирения [17].

Наряду с влиянием образа жизни на мужскую фертильность растет обеспокоенность глобальным снижением качества спермы за счёт загрязнения окружающей среды и воздействия различных эндокринно-разрушающих факторов, влияющий на мужскую репродуктивную систему [18]. Факторы окружающей среды могут вызывать эпигеномные изменения посредством метилирования ДНК, модификации гистонов и некодирующих РНК, которые играют ключевую роль в правильном функционировании всех клеток, в том числе сперматозоидов [19]. Кроме того, существующие данные свидетельствуют о том, что ОС может играть важную роль в мужском бесплодии. В связи с этим, для диагностики подгруппы бесплодных мужчин с аномальными параметрами спермы, ранее описанными как идиопатические, был предложен термин «мужское бесплодие, вызванное окислительным стрессом» (MOSI) [20].

Окислительный стресс и жизнеспособность спермы: Примерно у 30–80% мужчин с идиопатическим бесплодием наблюдается повышенная концентрация свободных кислородных радикалов или АФК [21], потенциального маркера мужского бесплодия. ОС возникает, когда уровни АФК увеличиваются непропорционально антиоксидантной нейтрализующей способности. В мужской репродуктивной системе АФК могут быть произведены сперматозоидами, хотя лейкоциты производят по меньшей мере в 1000 раз больше АФК, чем сперматозоиды. Более того, примерно у 10–20% бесплодных мужчин наблюдается повышенное количество лейкоцитов в эякуляте [22], хотя этот показатель, вероятно, недооценен, учитывая относительно высокое пороговое значение лейкоцитоспермии (> 106/мл). Точность клинического порогового значения для лейкоцитоспермии остается спорной из-за противоречивых данных о физиологической и патологической роли лейкоцитов в образцах спермы [23]. Также, следует отметить, что сперматозоиды особенно восприимчивы к ОС из-за высоких концентраций полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в их плазматических мембранах, отсутствия антиоксидантной защиты и ограниченных систем восстановления клеток. АФК могут стабилизировать HIF-1 α , тем самым способствуя гликолизу и поддерживая транскрипцию провоспалительного цитокина IL-1 β [24].

Изменения метаболических путей при ИМБ: Метаболомика оказалась перспективным инструментом в диагностике заболеваний. Недавно появились приложения, основанные на метаболизме, для диагностики астенозооспермии или олигоастенозооспермии с использованием семенной плазмы и мочи, что подтверждает, что метаболический подход

имеет большой потенциал в рутинной диагностике мужского бесплодия. Исследования показали, что метаболический дактилоскопический анализ может применяться в качестве инструмента скрининга проблем мужского бесплодия. В недавнем исследовании с использованием платформы профилирования метаболитов на основе газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) идентифицировали 153 семенных плазматических метаболита у пациентов с ИМБ. Надежная модель OPLS-DA, основанная на этих идентифицированных метаболитах, смогла отличить 82% пациентов с ИМБ от здоровых лиц контрольной группы со специфичностью 92%. В этой модели было обнаружено, что 44 метаболита дифференциально экспрессируются у пациентов с ИМБ [25]. Биомаркеры, выявленные в метаболомике, могут быть связаны с патогенезом заболевания и могут предоставить новые терапевтические цели для лечения данного заболевания. Заметной метаболической особенностью пациентов с ИМБ был заметно нарушенный метаболизм аминокислот. Интересно, что среди многочисленных метаболитов было обнаружено, что содержание мочевины и глутамина значительно возрастало в семенной плазме пациентов с ИМБ [25]. Это указывает на то, что основной метаболической характеристикой семенной плазмы ИМБ является повышенный катаболизм различных аминокислот.

Протеомика зрелых сперматозоидов:

Протеомика зрелых сперматозоидов выявила два типа белков: 1) белки внеклеточного происхождения (т. е. дополнительных половых желез), адсорбированные на поверхности эякулированного сперматозоида, такие как семиногелин-1 и простат-специфический антиген (ПСА), и 2) белки сперматозоидов, разделенные на детергентно-растворимую и нерастворимую фракции. Детергентно-растворимая фракция включает белки цитоплазмы, сигнальные молекулы и мембранные рецепторы, тогда как детергентно-нерастворимая фракция включает цитоскелетные/структурные и ядерно-хроматин-связывающие белки. До 11% белков спермы участвуют в защите клеток от ОС и апоптоза. Следовательно, дифференциальная экспрессия этих защитных факторов в сперме бесплодных мужчин с лейкоцитоспермией может объяснить возникновение ОС у этих пациентов. Кроме того, было идентифицировано несколько белков, которые коррелируют с целостностью ДНК сперматозоидов и могут служить маркерами для дифференцировки обструктивной и необструктивной азооспермии [26]. Кластерин, эпидидимальный секреторный белок Е1 и ПСА были предложены в качестве семенных биомаркеров для успешного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пар с необъяснимым бесплодием [27] и коррелируют с качеством, подвижностью и жизнеспособностью сперматозоидов [28].

Иммунология ИМБ: Яички считаются иммунопривилегированным органом благодаря развитию

толерантности к аутоантигенам спермы, секретиремым во время полового созревания мужскими половыми клетками. Яички защищены от аутоиммунных заболеваний благодаря иммунологическому/анатомическому гематотестикулярному барьеру (ГТБ), который в основном предотвращает антигенную утечку из половых клеток в иммунную систему и переход антител из эндотелия в просвет семенных канальцев. Иммунодепрессивные факторы, секретиремые макрофагами, клетками Сертоли, Лейдига и перитубулярными клетками, а также ограниченное присутствие активированных Т-лимфоцитов (особенно фенотипа CD8+) и регуляторных лимфоцитов Treg, также участвуют в данных процессах. Поддержание баланса между системным иммунитетом и «иммунопривилегированным» статусом гонад зависит также от функции цитокинов, которые выполняют роль как провоспалительных медиаторов, так и ингибиторов [29]. Регуляция гематотестикулярного барьера обеспечивается активированными системами TGF- β и TNF- α . Рецепторы этих цитокинов расположены на клетках Сертоли, которые регулируют миграцию половых клеток через барьер в адлюминальный отсек [30]. Однако, известно, что в мужской гонаде цитокины вырабатываются также в физиологических условиях и участвуют в нормальной функции яичек. Следовательно, они являются естественными компонентами семенной плазмы [31]. Было показано, что в человеческой сперме присутствует ряд цитокинов, хемокинов и факторов роста, таких как IL -1 α и IL -1 β , IL -2, IL -4, IL -8, IL -10, IL -13, IL -17 и IL -18, их растворимые рецепторы и антагонисты (например, IL-1RA, sR IL -2, sR IL -6), ФНО- α , семейство цитокинов трансформирующего фактора роста (TGF) (α и β , и γ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и макрофагальные воспалительные белки α (MIP-1 α) и β (MIP- β) [32].

Точное происхождение и регуляция цитокинов в мужском половом тракте все еще изучаются. Основными источниками цитокинов, встречающихся в мужском половом тракте, являются яички и тестикулярные макрофаги, хотя некоторые цитокины (IL-1, IL-6) также вырабатываются интегральными тестикулярными соматическими клетками Лейдига и Сертоли [30]. Они могут влиять на все аспекты репродуктивной физиологии и регуляции фертильности. Фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкины, IFN- γ и некоторые из их растворимых рецепторов, присутствующих в семенной жидкости, также секретируются иммунными клетками, мезенхимальными клетками, клетками Сертоли и сперматогониями [33]. Функция фактора некроза опухоли α отличается от остальных цитокинов, так как он действует на андрогенный рецептор, регулирующий активность тестостерона. Таким образом, цитокины семейства TNF способствуют выживанию клеток во время сперматогенеза [34]. Кроме того, TNF- α оказывает прямое влияние на подвижность сперматозоидов [33]. Что

касается TGF- β , он регулирует различные клеточные процессы, включая секреторную функцию клеток Лейдига и Сертоли, биологическое развитие яичек и интенсивность сперматогенеза [35].

Исследования, проведенные за последние 25 лет, показывают, что из всех неиммунных клеток яичек клетки Сертоли являются основной популяцией клеток, ответственных за иммунную толерантность в яичках. Трансплантация клеток Сертоли продлевала выживаемость совместно трансплантированных островков, когда они были пересажены через иммунологические барьеры, что доказывает, что клетки Сертоли способны сохранять иммунозащитные свойства за пределами яичек, создавая иммунопривилегированный эктопический участок [36]. Клетки Сертоли обеспечивают структурную и функциональную поддержку развития половых клеток. Соседние клетки Сертоли образуют плотные соединения, создавая физический гематогестикальный барьер (ГТБ), который защищает аутоиммунные половые клетки от иммунной системы хозяина, ограничивая доступ антигенов половых клеток к интерстициальным иммунным клеткам и прохождение антител из интерстиция в адлюминальный отсек. Сообщалось, что клетки Сертоли обладают способностью модулировать иммунный ответ путем продукции и локальной секреции иммуномодулирующих факторов и цитокинов, таких как TGF β , TNF α и его рецептор TNFR1, интерфероны (IFN α , β , γ), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-10), галектин-1 (GAL-1), активин А и факторы роста (например, фактор роста инсулина-1, фактор стимуляции колоний гранулоцитов-моноцитов) [37]. Эти факторы подавляют пролиферацию, регулируют активацию и выживание Т-лимфоцитов, присутствующих в физиологических условиях в интерстициальной области яичек грызунов, предотвращая воспаление в яичках. У бесплодных пациентов с аутоиммунитетом спермы количество лимфоцитов значительно велико, что предполагает их участие в патологии яичек при воспалительных состояниях [38].

В яичках обнаружено несколько различных подгрупп Т-клеток, включая регуляторные Т-клетки (Treg), хелперные Т-клетки (Th), цитотоксические Т-клетки (Tc) и естественные клетки-киллеры (NK). Хорошо известно, что клетки Treg играют важную роль в индукции иммуносупрессии яичек и профилактике аутоиммунных заболеваний путем подавления других реактивных Т-клеток [39]. Семейство клеток Treg состоит из естественных клеток CD4 + CD25 + Treg, дифференцированных в тимусе, и индуцированных клеток Treg, полученных из предшественников CD4 + CD25- в периферических органах. Treg характеризуются по экспрессии фактора транскрипции forkhead box P3 (FOXP3), в настоящее время являющегося наиболее надежным маркером для идентификации этой подгруппы Т-клеток [40]. Последние исследования показали, что клетки Сертоли способны индуцировать экспрессию Foxp3 и, следовательно,

регуляторный фенотип в CD4 + CD25- Т-клетках для поддержания иммуносупрессии яичек путем продукции TGF β и индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO) [41].

Высокие уровни некоторых цитокинов, присутствующих во время персистирующей инфекции/воспаления в мужских половых путях, могут усиливать процесс перекисного окисления и влиять на функцию сперматозоидов с последующим развитием бесплодия. Многие авторы предполагают, что измерение содержания IL-6, IL-8 и/или IL-18 в семенной плазме может быть маркером ранней инфекции/воспаления в мужских мочеполовых путях и сигналом для начала терапевтического вмешательства [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мужское бесплодие – сложное заболевание с большим количеством сопутствующих факторов риска. Сложность патогенеза ИМБ требует применения интегративного, мульти-омик подхода, для лучшего понимания сложных взаимодействий генетических, иммунологических и метаболических факторов в развитии данной патологии. Таким образом, будущие исследования должны сосредоточиться на более глубоком изучении различных этио-патогенетических факторов ИМБ, что откроет новые перспективы для профилактики и лечения идиопатического бесплодия у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A, Cannarella R, Saleh R, Boitrelle F, Gül M, Toprak T, et al. Impact of varicocele repair on semen parameters in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *World J Mens Health*. 2023;41:289–310. doi: 10.5534/wjmh.220142.
2. Agarwal A., Parekh N., Selvam M.K.P., Henkel R., Shah R., Homa S.T., Ramasamy R., Ko E., Tremellen K., Esteves S. Male oxidative stress infertility (MOSI): Proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J. Men's Health*. 2019;37:296–312. doi: 10.5534/wjmh.190055.
3. Alsaikhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl*. 2016;18:179–181. doi: 10.4103/1008-682X.172640.
4. Amiri M, Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020;18:e101776. doi: 10.5812/ijem.101776.
5. Aston KI, Carrell DT. Genome-wide study of single-nucleotide polymorphisms associated with azoospermia and severe oligozoospermia. *J Androl*. 2009;30:711–725. doi: 10.2164/jandrol.109.007971.
6. Baazeem A. Varicocele: how this condition and its management affects men's health. *World J Meta Anal*. 2014;2:17–23.
7. Brunner R.J., Demeter J.H., Sindhwani P. Review of guidelines for the evaluation and treatment of leukocytospermia in male infertility. *World J. Men's Health*. 2019;37:128–137. doi: 10.5534/

- wjmh.180078
8. Cannarella R, Caruso M, Condorelli RA, Timpanaro TA, Caruso MA, La Vignera S, et al. Testicular volume in 268 children and adolescents followed-up for childhood obesity—a retrospective cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2023;188:331–342. doi: 10.1093/ejendo/lvad033.
 9. Cannarella R, Gül M, Rambhatla A, Agarwal A. Temporal decline of sperm concentration: role of endocrine disruptors. *Endocrine.* 2023;79:1–16. doi: 10.1007/s12020-022-03136-2.
 10. Cavalcanti MC, Steilmann C, Falling K, et al. Apoptotic gene expression in potentially fertile and subfertile men. *Mol Hum Reprod.* 2011;17:415–420. doi: 10.1093/molehr/gar011.
 11. Cescon M, Chianese R, Tavares RS. Environmental impact on male (in)fertility via epigenetic route. *J Clin Med.* 2020;9:2520. doi: 10.3390/jcm9082520.
 12. de Castro Barbosa T, Ingerslev LR, Alm PS, Versteyhe S, Massart J, Rasmussen M, et al. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab.* 2015;5:184–197. doi: 10.1016/j.molmet.2015.12.002.
 13. Dufour JM, Rajotte RV, Kin T, Korbitt GS. Immunoprotection of rat islet xenografts by cotransplantation with Sertoli cells and a single injection of anti-lymphocyte serum. *Transplantation.* 2003;7:1594–6. doi: 10.1097/01.TP.0000058748.00707.88.
 14. Fallara G, Cazzaniga W, Boeri L, Capogrosso P, Candela L, Pozzi E, et al. Male factor infertility trends throughout the last 10 years: report from a tertiary-referral academic andrology centre. *Andrology.* 2021;9:610–617. doi: 10.1111/andr.12947.
 15. Fraczek M, Czernikiewicz A, Kurpisz M. Cytokines and Oxidative Stress in the Germ Line. In: Agarwal A, et al., editors. *Studies on Men's Health and fertility, Oxidative Stress in Applied Basic research and Clinical Practice.* Springer Science + Business Media, LLC; 2012. pp. 179–205.
 16. Gong J, Zeng Q, Yu D, Duan YG. T lymphocytes and testicular immunity: a new insight into immune regulation in testes. *Int J Mol Sci.* 2020;22:57. doi: 10.3390/ijms22010057.
 17. Gonzalez CR, Matzkin ME, Frungieri MB, et al. Expression of the TGF-beta1 system in human testicular pathologies. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:148. doi: 10.1186/1477-7827-8-148.
 18. Hackstein JH, Hochstenbach R, Pearson PL. Towards an understanding of the genetics of human male infertility: lessons from flies. *Trends Genet.* 2000;16:565–572. doi: 10.1016/s0168-9525(00)02140-5.
 19. Havrylyuk A, Chopyak V, Boyko Y, Kril I, Kurpisz M. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40:337–44. doi: 10.5114/ceji.2015.54596.
 20. Holmboe SA, Priskorn L, Jensen TK, Skakkebaek NE, Andersson AM, Jørgensen N. Use of e-cigarettes associated with lower sperm counts in a cross-sectional study of young men from the general population. *Hum Reprod.* 2020;35:1693–1701. doi: 10.1093/humrep/deaa089.
 21. Jacobo P, Guazzone VA, Theas MS, Lustig L. Testicular autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2011;10:201–204. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.026.
 22. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012;62:324–332. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048.
 23. Kannejad Z., Ghareisi—Fard B. Difference in the seminal plasma protein expression in unexplained infertile men with successful and unsuccessful in vitro fertilisation outcome. *Andrologia.* 2019;51:e13158. doi: 10.1111/and.13158.
 24. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol.* 2015;68:79–85. doi: 10.5173/ceju.2015.01.435.
 25. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014;2:5–19. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x.
 26. Liu X., Wang W., Zhu P., Wang J., Wang Y., Wang X., Liu J., Li N., Wang X., Lin C. In-depth quantitative proteome analysis of seminal plasma from men with oligoasthenozoospermia and normozoospermia. *Reprod. Biomed. Online.* 2018;37:467–479. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.06.025.
 27. Lotti F, Corona G, Mancini M, et al. Ultrasonographic and clinical correlates of seminal plasma interleukin-8 levels in patients attending an andrology clinic for infertility. *Int J Androl.* 2011;34:600–613. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01121.x.
 28. Lysiak JJ. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1 in the Mammalian Testis and Their Involvement in Testicular Torsion and Autoimmune Orchitis. *Reprod Biol Endocrinol (2004)* 2(1):9. doi: 10.1186/1477-7827-2-9
 29. Maegawa M, Kamada M, Irahara M, et al. A repertoire of cytokines in human seminal plasma. *J Reprod Immunol.* 2002;54:33–42. doi: 10.1016/s0165-0378(01)00063-8.
 30. Ogorevc J, Dovc P, Kunej T. Comparative genomics approach to identify candidate genetic loci for male fertility. *Reprod Domest Anim.* 2011;46:229–239. doi: 10.1111/j.1439-0531.2010.01648.x.
 31. Panach-Navarrete J, Morales-Giraldo A, Ferrandis-Cortés C, García-Morata F, Pastor-Lence JC, Martínez-Jabaloyas JM. Is there a relationship between varicocele and testosterone levels? *Aging Male.* 2020;23:592–598. doi: 10.1080/13685538.2018.1550745.
 32. Pérez CV, Theas MS, Jacobo PV, Jarazo-Dietrich S, Guazzone VA, Lustig L. Dual role of immune cells

- in the testis: protective or pathogenic for germ cells? Spermatogenesis. 2013;3:e23870. doi: 10.4161/spmg.23870.
33. Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. Hum Reprod. 2007;22:2928–2035. doi: 10.1093/humrep/dem281.
34. Qian L, Sun G, Zhou B, et al. Study on the Relationship Between Different Cytokines in the Semen of Infertility Patients. Am J of Reprod Immunol. 2011;66:157–161. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00980.x.
35. Qiao S, Wu W, Chen M, Tang Q, Xia Y, Jia W, Wang X. Seminal plasma metabolomics approach for the diagnosis of unexplained male infertility. PLoS One. 2017 Aug 10;12(8):e0181115. doi: 10.1371/journal.pone.0181115. PMID: 28797078; PMCID: PMC5552325.
36. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 2008;133:775–87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
37. Salehi M., Akbari H., Heidari M.H., Molouki A., Murulitharan K., Moeini H., Novin M.G., Aabed F., Taheri H., Fadaei F. Correlation between human clusterin in seminal plasma with sperm protamine deficiency and DNA fragmentation. Mol. Reprod. Dev. 2013;80:718–724. doi: 10.1002/mrd.22202.
38. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A., Kayumov A.A., Mukhtorov Sh.M. Significance of oxidative stress marker in bronchopulmonary pathology // Journal of theoretical and clinical medicine. 2024 г. №4 P.35-39
39. Faizullaeva N.Ya., Raufov A.A., Ruzibakieva M.R., Kayumov A.A., Nabiyeva U.P., Tairova S.F. Clinical, immunological and molecular genetic features of the overlap of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Frontiers in health informatics (2024), 13 (3), 4144-4158
40. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. Eur Urol. 2016;70:635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
41. Song X, Si Q, Qi R, Liu W, Li M, Guo M, Wei L, Yao Z. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1: a promising therapeutic target in malignant tumor. Front Immunol. 2021;12:800630. doi: 10.3389/fimmu.2021.800630.
42. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. Hum Reprod Update. 2008;14:243–258. doi: 10.1093/humupd/dmn004.
43. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
44. WHO. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Volume 276 WHO; Geneva, Switzerland: 2021.
-