

Вивчення продукції IL-12 та IL-18 у спермі та сироватці крові у чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення уrogenітального тракту

С.Ю. Ципоренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Для підвищення успіху ранньої діагностики чоловічої безплідності сімейним лікарем та вчасному забезпеченні ним інтегрованого лікування, розробки разом зі спеціалістами правильної тактики та оптимальних схем лікування необхідна верифікація різноманітних факторів чоловічої безплідності. Від точності встановлення причини чоловічої безплідності залежить подальше вивчення патогенезу порушення репродуктивної функції, що сприятиме розробленню ефективних методів терапії.

Накопичується все більше фактів, які свідчать про важливу роль імунних процесів у патогенезі безплідності, що дає підставу для дослідження рівнів цитокінів у хворих на хронічні уrogenітальні запальні процеси.

Мета дослідження: вивчення продукції цитокінів IL-12 та IL-18 у сів'яній плазмі у чоловіків, хворих на малосимптомні форми хронічної уrogenітальної інфекції, залежно від фертильності.

Матеріали та методи. Обстежені 72 хворих на малосимптомні форми хронічного запалення уrogenітального тракту віком від 22 до 40 років. Усіх обстежених розподілено на дві групи: I група (35 осіб) – інфертильні чоловіки і II група (37 осіб) – фертильні чоловіки. Тривалість безплідності у хворих I групи становила 3–6 років.

Метод полімеразно-ланцюгової реакції використовували для виявлення у сів'яній плазмі *Chlamidia trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *V. herpes*. На початок обстеження пройшло більше року після завершення попереднього лікування. Проведено дослідження сперми та визначення морфології сперматозоїдів з використанням фарбування за Папаніколау. Вивчено рівні цитокінів IL-12 та IL-18 у сироватці крові та в сів'яній плазмі. Контрольні показники концентрації цитокінів отримано під час дослідження 24 фертильних чоловіків без клінічних ознак хвороби, співставних за віком. Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета програми «MedStat».

Результати. Дослідження рівнів цитокінів у пацієнтів залежно від фертильності встановило, що у I групі (інфертильні чоловіки) рівень IL-12 у спермі мав тенденцію до зменшення, причому його концентрація в крові у пацієнтів цієї групи не відрізнялася від норми. Імунологічне дослідження пацієнтів II групи (фертильні чоловіки) свідчить про різнопланові зсуви концентрацій IL-12 та IL-18 як у сироватці крові, так і в сів'яній плазмі. Збільшення вмісту досліджуваних цитокінів відбувається значно вираженіше у спермі, ніж у сироватці крові. Спермоетрія пацієнтів обох груп засвідчила, що у інфертильних чоловіків переважав гіперголіватий та мікросоматичний тип спермограм. У фертильних чоловіків хоча й спостерігалася нормоспермія, проте у тієї частини хворих II групи, в яких фіксували зниження концентрацій IL-12 та IL-18, у спермі

констатували збільшення патологічних форм сперматозоїдів. Отримані дані свідчать про участь IL-12 та IL-18 як у перебігу запалення (в основному збільшенні концентрації), так і в процесі дозрівання сперматозоїдів.

Заключення. Мікрооточення є важливим під час дозрівання статевих клітин. Важливу роль у цьому відіграють цитокіни, зокрема, IL-12 та IL-18. Вивчення концентрацій IL-12 та IL-18 у спермі доцільніше, ніж у сироватці крові за наявності запального процесу в уrogenітальному тракту. Знижені рівні концентрацій IL-12 та IL-18 у спермі вказують на розвиток інфертильності, про що свідчить наявність патоспермії. Імунорегувальна терапія у чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення уrogenітального тракту, ускладненого безплідністю, повинна враховувати зрушення цитокінового профілю як у сироватці крові, так і у спермі.

Ключові слова: сімейний лікар, чоловіча безплідність, запалення уrogenітального тракту, цитокіни.

Інтеграція до первинної медико-санітарної допомоги надання послуг з репродуктивного здоров'я, як невід'ємної складової частини здоров'я нації в цілому, має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства. Серед проблем у сфері репродуктивного здоров'я – високий рівень безплідності українських сімей, що можна віднести до прямих репродуктивних втрат. Одним з основних факторів розладу репродуктивного здоров'я населення вважаються інфекційні хвороби, що передаються статевим шляхом, які у підлітковому та дорослому віці нерідко стають причиною безплідності, невиношування вагітності, онкогінекологічної патології, а також внутрішньоутробного інфікування плода з можливими тяжкими наслідками і навіть вадами розвитку.

На сьогодні одна з 5–7 подружніх пар бездітна, у половині випадків причиною цього є порушення якості сперми у чоловіків [16]. Якщо розрахувати приблизний показник для України, де кількість жінок фертильного віку становить 12,5 млн, отримаємо щонайменше 1,25 млн безплідних пар. Статистичні дані свідчать, що в нашій країні щорічно реєструють близько 30 тис. випадків жіночої і 5 тис. чоловічого безплідності, що у 30 разів менше, ніж прогнозований показник. Частка чоловічої безплідності в Україні становить лише 12% у загальній структурі безплідності порівняно із середнім показником (40%) у світі [2]. За останні п'ять років співвідношення чоловічої і жіночої безплідності не змінилося.

Для всіх культур минулого було характерним переконання, що в безплідності у шлюбі винна жінка. Сьогодні встановлено, що фертильність (плідність) родини залежить рівною мірою від репродуктивного потенціалу як жінки, так і чоловіка [7].

За даними літератури, відсоток позитивних результатів у лікуванні чоловічої безплідності стабілізувався на рівні 16–32% [3, 6, 8]. Низька ефективність у лікуванні

безплідності у чоловіків є наслідком того, що до сьогодні недостатньо вивчено причини чоловічої інфертильності та субфертильності. Для підвищення успіху у лікуванні чоловічої безплідності, розроблення правильної тактики та оптимальних схем лікування необхідна верифікація різноманітних факторів чоловічої безплідності [9]. Від точності встановлення причини чоловічої безплідності залежить подальше вивчення патогенезу порушення репродуктивної функції, що буде сприяти розробленню ефективних методів терапії.

Накопичується все більше фактів, які свідчать про важливу роль імунних процесів у патогенезі безплідності.

У тканинах статевих органів у результаті запальних захворювань часто виявляють інфільтрат, який переважно складається з лімфоцитів та плазматичних клітин. У клітинах інфільтрату накопичуються речовини, які входять до складу антитіл (РНК та нейтральні мукополісахариди). Цей інфільтрат можна розглядати як прояв алергійної реакції сповільненого типу, де сенсibiлізовані лімфоцити здійснюють клітинну форму імунної відповіді, а плазматичні клітини синтезують гуморальні антитіла безпосередньо у вогнищі ураження. Отже, у результаті хронічного запалення розвиваються імуноморфологічні процеси, які згодом можуть спричинити розвиток дистрофічних змін у тканинах статевих органів, призводячи до зниження запліднювальної здатності.

Аналіз наукових публікацій дозволяє зробити висновок, що важливими патогенетичними механізмами при чоловічій імунній безплідності є:

- гіперпродукція α - та γ -інтерферонів (ІФН) за наявності урогенітальних інфекцій або без них, що може зумовлювати експресію антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA) класів I та II на сперматозоїдах, фагоцитах та соматичних клітинах (ендотелій, епітелій) репродуктивного тракту;
- активація систем гуморального імунітету натуральними кілерами (НК) – клітин та фагоцитів;
- вторинна імуносупресія, яка забезпечується цитокиновою та ендокринною регуляцією;
- процеси взаємодії антитіл з антигенами на поверхні сперматозоїдів можуть зумовлювати їхню реорганізацію з утворенням розчинних імунних комплексів.

Факторами, які призводять до патоспермії, є гіперпродукція реакційноздатних метаболітів кисню, лізосомальних ферментів, ІФН та підвищений фагоцитоз в органах репродуктивного тракту.

Результати дослідження свідчать, що рівні низки цитокінів інтерлейкінів (IL)-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-17, колоніестимулювальний фактор гранулоцитів і моноцитів (GM-CSF), γ -ІФН, моноцитарний хемотаксичний протеїн (MCP)-1 та фактор некрозу пухлин (ФНП)- α значно вищі у сироватці крові, ніж у плазмі сперми. Водночас рівні цитокінів IL-4, G-CSF, еотаксин, KC (хемотаксичний фактор кератиноцитарного походження) та RANTES (регульований активацією, експресією і секрецією нормальних Т-клітин) свідчать про наявність зворотної тенденції [5].

Останнім часом привертає значну увагу унікальний цитокін IL-12 з імуномодуляторними властивостями та його можливим залученням до деяких фізіологічних та патофізіологічних процесів [13]. Дослідження свідчать про його присутність у плазмі сперми як фертильних, так і інфертильних чоловіків. Однак в інфертильних чоловіків рівні IL-12 у сім'яній плазмі достовірно відрізнялися ($P < 0,05$) від рівнів IL-12 у фертильних чоловіків. Також встановлено достовірну кореляцію між рівнем IL-12 та кількістю сперми і відсотком морфологічно нормальних сперматозоїдів сперми чоловіків. Ці дані свідчать про заангажованість IL-12 щодо його ролі у запліднювальній здатності сперми та його дискореляції, що може зумовлювати безплідність.

IL-18 належить до великого надсімейства IL-1, й хоча він структурно схожий на представників сімейства IL-1, проте відрізняється терміном модуляції та активації. Він продукується не лише клітинами імунної системи, такими, як моноцити та макрофаги, у відповідь на контакт з ліпополісахаридом (LPS), але також може вивільнюватися кератиноцитами, більшістю епітеліальних клітин та остеобластами [4]. Прозапальна активність IL-18 поєднана з проліферацією та цитотоксичністю натуральних кілерів (НК-клітини) та Т-лімфоцитами шляхом індукції продукції ІФН- γ . [11]. Так само ІФН- γ , який індукований як IL-18 так й IL-12, стимулює продукцію макрофагами ФНП- α , нітроксид (NO \bullet) та реактивні кисневі сполуки (PKC) як частина захисту проти інфекційного агенту [12].

Доведено патологічну роль IL-18 [14]. Гіперпродукція цього прозапального цитокину, особливо у комбінації з IL-12, може бути небезпечною як для клітин імунної системи, так і для інших клітин та тканин організму. IL-18 відіграє роль у патогенезі багатьох інших захворювань (автоімунні розлади печінки, шкіри, нирок, дегенеративні ревматичні хвороби) шляхом індукції апоптозу клітин. Дослідження свідчать про участь IL-18 у шкідливому впливі на якість сперми в інфертильних чоловіків з урогенітальними інфекціями. Деякі автори припускають, що IL-18 у сім'яній плазмі відіграє роль ще одного діагностичного маркера інфекції генітального тракту у чоловіків [10].

Мета дослідження: вивчення продукції цитокінів IL-12 та IL-18 у сім'яній плазмі у чоловіків, хворих на малосимптомні форми хронічної урогенітальної інфекції, залежно від фертильності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим наглядом знаходилися 72 хворих на малосимптомні форми хронічного запалення урогенітального тракту (ХЗУТ) віком від 22 до 40 років. Усіх обстежених було розподілено на дві групи:

- I група – 35 інфертильних чоловіків;
- II група – 37 фертильних чоловіків.

Тривалість безплідності у хворих I групи становила 3–6 років.

Метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) використовували для виявлення у сім'яній плазмі *Chlamidia trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *V. herpes*. На початок обстеження пройшло більше року після завершення попереднього лікування.

Усіх пацієнтів обстежували клінічно, включаючи огляд та пальпацію статевого члена, мошонки та передміхурової залози, а також ретельно збирали анамнез. Усі пацієнти здавали сперму для аналізу. Напередодні здачі аналізу не повинно було відбуватися еякуляції протягом 4–5 днів. Аналіз сперми проводили через 30 хв після еякуляції та згідно з інструкцією ВООЗ [16]. Ураховували концентрацію сперматозоїдів, рН сім'яної рідини, вміст лейкоцитів та їхніх популяцій (гранулоцити, макрофаги, лімфоцити). Для визначення морфології використовували фарбування за Папаніколау [15].

Вивчали рівні цитокінів IL-12 та IL-18 у сироватці крові та у сім'яній плазмі імуноферментним методом за допомогою аналізатора «STAT-FAX-303 PLUS» (США) при довжині хвилі 492 нм. Контрольні показники концентрацій цитокінів отримано під час дослідження 24 фертильних чоловіків без клінічних ознак хвороби, співставних за віком.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета програми «MedStat» [1]. При цьому для перевірки показників на нормальний розподіл використовували критерій W Шапіро–Уїлка. Обчислювали медіану, 25% квантиль, 75% квантиль, довірчі інтервали. Для порівняння показників використовували критерій χ^2 , двосторонню критичну область. Для порівняння середніх значень ознаки для двох незалежних вибірок використову-

вали метод кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йейтса. Достовірною вважали різницю при $p < 0,01$. Для аналізу наявності та сили зв'язку розраховували коефіцієнт парної кореляції Кендала – ф.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження рівнів цитокінів у пацієнтів залежно від фертильності встановило, що у пацієнтів I групи (інфертильні чоловіки) рівень IL-12 у спермі мав тенденцію до зменшення ($22,5 \pm 3,6$ пг/мл; $p < 0,01$), причому його концентрація у крові пацієнтів цієї групи не відрізнялася від норми (IL-12 – $32,4 \pm 2,8$ пг/мл; $p > 0,01$). Щодо пацієнтів II групи (фертильні чоловіки), то імунологічне дослідження свідчить про різнопланові зсуви концентрацій IL-12 та IL-18 як у сироватці крові, так і в сім'яній плазмі. Так, середня концентрація IL-12 у спермі чоловіків II групи становила $108,4 \pm 8,2$ пг/мл та IL-18 ($126,2 \pm 11,7$ пг/мл), що достовірно більше за контрольні показники ($p < 0,01$) та за показники I групи ($p < 0,001$). У сироватці крові середня концентрація IL-12 становила $45,2 \pm 3,9$ пг/мл ($p < 0,01$) та IL-18 – $76,3 \pm 6,8$ пг/мл ($p < 0,01$).

Отже, збільшення вмісту досліджуваних цитокінів відбувається значно вираженіше у спермі, ніж у сироватці крові. Водночас обстеження встановило, що у частини хворих II групи (12 осіб) концентрації IL-12 та IL-18 у спермі навпаки були менші за норму: IL-12 – $10,5 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,01$); IL-18 – $19,2 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,01$). Аналіз концентрацій наведених цитокінів пацієнтів II групи у сироватці крові зафіксувало їхнє коливання у нормальних межах: IL-12 – $29,5 \pm 3,4$ пг/мл ($p > 0,01$); IL-18 – $46,4 \pm 3,1$ пг/мл ($p > 0,01$). Водночас у 23 пацієнтів II групи, в яких фіксували значне зростання рівнів цитокінів у спермі (IL-12 – $210,6 \pm 13,6$ пг/мл; $p < 0,001$; IL-18 – $301,2 \pm 31,2$ пг/мл; $p < 0,001$), спостерігалось також

Изучение продукции IL-12 и IL-18 в сперме и сыворотке крови у мужчин с малосимптомными формами хронической урогенитальной инфекции С.Ю. Ципоренко

Для повышения успеха ранней диагностики мужского бесплодия семейным врачом и разработки вместе со специалистами правильной тактики и оптимальных схем лечения необходима верификация различных факторов мужского бесплодия. От точности установления причины мужского бесплодия зависит дальнейшее изучение патогенеза нарушения репродуктивной функции, что будет способствовать разработке эффективных методов терапии.

Накапливается все больше фактов, которые указывают на важную роль иммунных процессов в патогенезе бесплодия, что дает основание для изучения уровней цитокинов у больных с хроническими урогенитальными воспалительными процессами.

Цель исследования: изучение продукции цитокинов IL-12 и IL-18 в семенной плазме у мужчин с малосимптомными формами хронической урогенитальной инфекции в зависимости от фертильности.

Материалы и методы. Обследованы 72 мужчин с малосимптомными формами хронического воспаления урогенитального тракта в возрасте от 22 до 40 лет. Все обследованные были разделены на две группы: I группа (35 человек) – инфертильные мужчины и II группа (37 человек) – фертильные мужчины. Продолжительность бесплодия у больных I группы составляла 3–6 лет.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали для выявления в семенной плазме *Chlamidia trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *V. herpes*. На начало обследования прошло более года после завершения предыдущего лечения. Проведено исследование спермы и определение морфологии сперматозоидов с использованием окрашивания по Папаниколау. Изучены уровни цитокинов IL-12 и IL-18 в сыворотке крови и в семенной плазме. Контрольные показатели концентраций цитокинов получены в ходе исследования 24 фертильных мужчин без клинических признаков

збільшення їхньої концентрації у сироватці крові (IL-12 – $98,2 \pm 2,4$ пг/мл; $p < 0,01$; IL-18 – $237, \pm 22,3$ пг/мл; $p < 0,01$).

Спермометрія пацієнтів обох груп свідчить, що в інфертильних чоловіків переважав гіперголівчатий та мікросоматичний тип спермограм. У фертильних чоловіків хоча й спостерігалась нормоспермія, проте у тій частини хворих II групи, в яких відзначали зниження концентрацій IL-12 та IL-18 у спермі фіксували збільшення патологічних форм сперматозоїдів. Отримані дані свідчать про участь IL-12 та IL-18 як у перебігу запалення (збільшення концентрації), так і в процесі дозрівання сперматозоїдів. Очевидно, їхня недостатня концентрація у спермі зумовлює порушення мікрооточення, сприятливого для нормального гаметоутворення. Вивчення концентрації інших про- та протизапальних цитокінів, їхнє співвідношення дасть більше підстав для розуміння їхнього неоднозначного впливу на процеси матурації. Це дасть можливість застосовувати диференційований підхід як до лікування загальноприйнятими терапевтичними засобами, так і до диференційованої імунотерапії.

ВИСНОВКИ

1. Мікрооточення є важливим під час дозрівання статевих клітин. Важливу роль у цьому відіграють цитокіни, зокрема, IL-12 та IL-18.

2. Вивчення концентрацій IL-12 та IL-18 у спермі доцільніше, ніж у сироватці крові при встановленні запального процесу в урогенітальному тракті.

3. Знижені рівні концентрацій IL-12 та IL-18 у спермі вказують на розвиток інфертильності, про що свідчить наявність патоспермії.

4. Імунорегуляторна терапія у чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення урогенітального тракту, ускладненого безплідністю, повинна враховувати зрушення цитокінового профілю як у сироватці крові, так і у спермі.

болезни, сопоставимых по возрасту. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с помощью пакета программы «MedStat».

Результаты. Исследование уровней цитокинов у пациентов в зависимости от фертильности установило, что в I группе (инфертильные мужчины) уровень IL-12 в сперме имел тенденцию к уменьшению, причем его концентрация в крови у пациентов этой группы не отличалась от нормы. Иммунологическое исследование пациентов II группы (фертильные мужчины) свидетельствует о разноплановых изменениях концентраций IL-12 и IL-18 как в сыворотке крови, так и в семенной плазме. Увеличение содержания исследуемых цитокинов происходит значительно отчетливее в сперме, чем в сыворотке крови. Спермометрия пациентов обеих групп показала, что у инфертильных мужчин преобладал гиперголовчатый и микросоматический тип спермограмм. У фертильных мужчин хотя и наблюдалась нормоспермия однако, у той части больных II группы, у которых отмечалось снижение концентраций IL-12 и IL-18 в сперме, было зафиксировано увеличение патологических форм сперматозоидов. Полученные данные свидетельствуют об участии IL-12 и IL-18 как в ходе воспаления (в основном увеличенные концентрации), так и в процессе созревания сперматозоидов.

Заключение. Микроокружение является важным во время созревания половых клеток. Важную роль при этом играют цитокины, в частности, IL-12 и IL-18. Изучение концентраций IL-12 и IL-18 в сперме целесообразнее, чем в сыворотке крови при наличии воспалительного процесса в урогенитальном тракте. Пониженные уровни концентраций IL-12 и IL-18 в сперме указывают на развитие инфертильности, о чем свидетельствует наличие патоспермии. Имунорегулирующая терапия у мужчин с малосимптомными формами хронического воспаления урогенитального тракта, осложненного бесплодием, должна учитывать сдвиг цитокінового профіля как в сыворотке крови, так и в сперме.

Ключевые слова: семейный врач, мужское бесплодие, воспаление урогенитального тракта, цитокины.

Study of products of IL-12 and IL-18 in sperm and blood of men, suffering on oligosymptomatic forms of a chronic urogenital infection
S.Yu. Tsiporenko

In order to increase the success of treating by family doctor male with infertility, developing the right tactics and optimal treatment regimens, verification of various factors of male infertility is required. From the accuracy of determining the causes of male infertility depends the further study of the pathogenesis of reproduction impairment, which will contribute to the development of effective therapies. More and more facts are being accumulated that point to the important role of immune processes in the pathogenesis of infertility, which provides the basis for studying the levels of cytokines in patients with chronic urogenital inflammatory processes.

The objective: study the production of IL-12 and IL-18 cytokines in seminal plasma in males with low-asymptomatic forms of chronic urogenital infection depending on fertility.

Materials and methods. The patients (n=72) were examined for small asymptomatic forms of chronic inflammation of the urogenital tract, aged from 22 to 40 years. All surveyed are divided into two groups: the first (35 people) – infertile men and the second (37 people) – fertile men. Duration of infertility in patients of the I-th group was 3-6 years. Polymerase chain reaction (PCR) method was used to detect Chlamidia trachomatis, M. hominis, U. urealyticum, V. herpes in seminal plasma. At the beginning of the survey, it took more than a year after the completion of the previous treatment. Sperm studies were performed and sperm morphology was determined using staining for Papanicolaou. Levels of IL-12 and IL-18 cytokines were studied in serum and in the semen. Control parameters of cytokine concentra-

tions were obtained during the study of 24 fertile men without clinical signs of a disease of a similar age composition.

Results. Investigation of cytokine levels in patients, depending on fertility, found that in the I group (male infertility), the level of IL-12 in the semen tended to decrease, with its concentration in blood in patients in this group did not differ from the norm. As for the group of fertile men (group II), an immunological study indicates diverse shifts in concentrations of IL-12 and IL-18 in both serum and seminal plasma. An increase in the content of the studied cytokines is much more pronounced in the semen than in the serum. The spermometry of both groups of patients showed that hyperfertility and microsomal type of sperma was observed in infertility men, and in fertile men, although there was a normospermia, however, in that part of the patients of the II group, which showed a decrease in the concentrations of IL-12 and IL-18 in the semen we stated an increase in the pathological forms of sperm. The data obtained indicate, in our opinion, the participation of IL-12 and IL-18 in the course of inflammation (mainly increased concentrations) and participation in the process of maturation of sperm.

Conclusion. Microenvironment is important during maturation of the germ cells. An important role in this is played by cytokines, in particular IL-12 and IL-18. The study of the concentration of IL-12 and IL-18 in semen is more appropriate than in serum when the inflammatory process is established in the urogenital tract. Reduced concentrations of IL-12 and IL-18 in semen indicate the development of infertility, as evidenced by the presence of pathospermia. Immunocorrection therapy in men with oligosymptomatic forms of chronic inflammation of the urogenital tract complicated by infertility should take into account the shift of the cytokine profile both in serum and in the semen.

Key words: family doctor, male infertility, inflammation of the urogenital tract, cytokines.

Сведения об авторе

Ципоренко Сергей Юрьевич – Кафедра семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 100; тел.: (050) 649-81-31. E-mail: tsiporenko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лях Ю.Є., Гурьянов В.Г. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк. – 2004. – 212 с.
2. Мусієнко А.В., Дахно В.Ф. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 81–82.
3. Руководство по андрологии /Под ред. Щ.Л. Тиктинского. – Л., 1990.
4. Dinarello C.A. IL-18: A Th1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 11–24.
5. Gopichandran N., Ekbote U.V., Walker J.J., Brooke D., and Orsi N.M. Multiplex determination of murine seminal fluid cytokine profiles. Reproduction, March 1, 2006; 131(3): 613–621.
6. Hollanders J.M.G., Carver-Wand J.A. Male Infertility – from A to Z. 1996; 94.
7. Joffe V., Li Z. Male and female factors in fertility. J Epidemiol 1994; 140: 921–929.
8. Monica H. Vazquez-Levin. Response of Routine Semen Analysis and Critical Assessment of Sperm Morphology by Kruger Classification to Therapeutic Varicocelelectomy. J. Urol 1997; 158(5): 1804–1807.
9. Martin-Du Pan R.C. et al. Relationship between Etiological Factors and Total Motile Sperm in 350 infertile Patients. Arch Androl. 1997; 39(3): 197–210.
10. Matalliotakis I.M., Cakmak H., Fragouli Y., Kourtis A., Arici A., Huszar G. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile men with genital tract infections. Am. J. Reprod. Immunol. 2006; 55: 428–433.
11. Munder M., Mallo M., Eichmann K., Modolell M. Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: a novel pathway of autocrine macrophage activation. J. Exp. Med. 1998;187: 2103–2108.
12. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. Annu Rev. Immunol. 2001;19: 423–474.
13. Naz R.K., Evans L. Presence and modulation of interleukin-12 in seminal plasma of fertile and infertile men. J. Androl. 1998; 19: 302–307.
14. Tsutsui H., Matsui K., Okamura H., Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. Immunol. Rev. 2000;174: 192–209.
15. Papanicolaou G.N. New cancer diagnosis. Proceedings of the Third Race Betterment Conference, January 1928. Race Betterment Foundation, Battle Creek, Michigan. – 1928. – P. 528–534.
16. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semem-cervical mucus interaction. – WHO, 4-th edn.: Cambridge universiti press. – 1999. – P. 128.

Статья поступила в редакцию 21.11.17