
© Х.С. Ибишев, Э.А. Мамедов, Г.А. Магомедов, 2020

УДК 616.697:612.017.1

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102

ISSN 2308-6424



Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016 – 2020 годов

Халид С. Ибишев, Эльдар А. Мамедов, Гасан А. Магомедов

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Примерно 15% пар, живущих активной половой жизнью без использования различных методов контрацепции, не достигают беременности в течение года. При этом в 30 – 40% случаев причина бесплодия не выявляется, что говорит об актуальности, данной проблемы и большом количестве имеющихся вопросов относительно механизмов развития, которые могут приводить к бесплодию. Многие механизмы развития бесплодия остаются непонятыми, в связи с чем часто невозможно проведение адекватной диагностики и лечения. Целью обзора являлось освещение накопленного материала по теме мужского иммунного бесплодия, определение направленности дальнейших исследований. Наш обзор подтвердил имеющуюся острую необходимость в детальном изучении механизмов иммунологического бесплодия. Сделан акцент на тех направлениях, на которых стоит основывать дальнейшие исследования по изучению данной проблемы.

Ключевые слова: бесплодие; эякулят; антиспермальные антитела; ПСА; цитокины; обзор

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Халид Сулейманович Ибишев; тел.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

Для цитирования: Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Магомедов Г.А. Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016 – 2020 годов. *Вестник урологии*. 2020;8(3):97-102. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102>

The immunological aspects of male infertility: 2016 – 2020 literature review

Khalid S. Ibishev, Eldar A. Mamedov, Hasan A. Magomedov

Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy Ln.

Approximately 15% of sexually active couples without using various methods of contraception do not achieve pregnancy within a year. At the same time, the cause of infertility is not identified in 30–40% of cases, which indicates the urgency of this problem and many existing questions regarding the developmental mechanisms that can lead to infertility. Many mechanisms of the development of infertility remain unclear, and therefore it is often impossible to carry out adequate diagnosis and treatment. The purpose of the review was to highlight the accumulated material on the topic of male immune infertility, to determine the direction of further research. Our review confirmed the urgent need for a detailed study of the mechanisms of immunological infertility. Emphasis is made on the areas on which further research to study this problem should be based.

Key words: infertility; ejaculate; antisperm antibodies; PSA antibodies; cytokines; review

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 22.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Khalid S. Ibishev; tel.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

For citation: Ibishev Kh.S., Mamedov E.A., Magomedov G.A. The immunological aspects of male infertility: 2016 – 2020 literature review. *Urology Herald*. 2020;8(3):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102>

Введение

Примерно 15% пар, живущих активной половой жизнью без использования различных методов контрацепции, не достигают беременности в течение года. При этом в 30 – 40% процентов случаев причина бесплодия не выявляется, что говорит об актуальности данной проблемы и большом количестве имеющихся вопросов относительно механизмов развития, которые могут приводить к бесплодию [1, 2].

Цель обзора: освещение накопленного материала, по теме мужского иммунного бесплодия, определение направленности дальнейших исследований.

В настоящий обзор вошло 10 источников. Отбор литературы осуществлялся по критериям практической значимости, а также импакт-журнала, в котором была опубликована статья. Поиск литературы осуществляли по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population. M. Marconi, W. Weidner [3].

В данной работе авторы рассматривают различные факторы, способствующие выработке антиспермальных антител (АСА). Эти факторы включают: хроническую непроходимость мужского репродуктивного тракта; инфекции и/или воспалительные процессы мужского репродуктивного тракта; варикоцеле; крипторхизм; травму яичек, различные хирургические вмешательства; опухоли; гомосексуализм. Авторы подчёркивают неясность патофизиологии образования АСА. В связи с этим среди перечисленных причин только одна является подтверждённой, в то время как остальные являются сомнительными. Эта доказанная причина — хроническая обструкция мужского репродуктивного тракта. При этом наиболее вероятным местом выработки АСА является придаток яичка. На основании выводов данной статьи рождается вопрос: может ли длительное сексуальное воздержание и/или пролонгирование полового акта являться возможной причиной появления АСА? Так же имеется жёсткая необходимость детального изучения вышеизложенных причин выработки АСА и их патофизиологические аспекты.

Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. V.A. Cuppett, S.C. Sikka, R.K. Naz [4].

В исследовании приняли участие 74 мужчины, которые были распределены на три группы: группа А — иммуно-инфертильные мужчины, чьи сперматозоиды положительны на АСА ($n = 25$; средний возраст 32 ± 6 лет); группа В — мужчины

с гипервязкой спермой, чьи сперматозоиды отрицательны на АСА ($n = 25$; средний возраст 36 ± 7 лет); группа С — здоровые мужчины ($n = 24$; средний возраст 31 ± 8 лет). Сперму собирали мастурбацией у мужчин добровольцев, приходящих в клинику для обследования и лечения бесплодия. Антитела к ПСА определялись методами ИФА и иммуноблотинга. По результатам исследования в группе А определялись антитела к ПСА, в то время как в группе С антитела к ПСА не были определены ни одним из методов. На настоящее время известно, что основная функция ПСА — разжижение семенного сгустка, так же считают, что ПСА участвует в растворении цервикальной слизи.

В группе В антитела к ПСА были определены у 28%. Авторы поднимают вопрос о взаимосвязи антител к ПСА и бесплодием, что нуждается в дальнейшем изучении.

Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? M. Fijak, A. Pilatz, M.P. Hedger, N. Nicolas, S. Bhushan, V. Michel, K.S.K. Tung, H.C. Schuppe, A. Meinhardt [5].

В данной работе авторы подчёркивают иммунную привилегированность яичка. Однако авторы обеих статей говорят о необходимости дополнительных исследований эпидидимиса. В обсуждаемой работе авторы основное внимание уделили нарушениям фертильности, вызванными инфекцией и воспалением. Авторы предполагают возможность использования обнаружения ER-60 в качестве аутоантигена у пациентов с «бессимптомным» аутоиммунным орхитом, что было подтверждено пилотным исследованием с использованием небольшой группы пациентов. Однако, это требует дополнительных исследований с большей выборкой. Авторы подчёркивают необходимость создания неинвазивных методов диагностики «бессимптомного» аутоиммунного орхита.

The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. A. Voisin, F. Saez, J.R. Drevet, R. Guiton [6].

Эпидидимальный иммунитет играет важную роль в мужской фертильности. Считается, что яичко наделяет иммунитетом весь генитальный тракт, однако это опровергают клинические данные. Частота опухолей яичка, по сравнению с придатком, в 50 раз меньше. Так же эпидидимит имеет большее распространение по сравнению с орхитом. Эпидидимис имеет собственный гематозепидидимальный барьер, который состоит из транспортёров, контролирующих движение веществ, эпителиальных и иммунных клеток. Авторы подчёркивают необходимость дальнейших

исследований фактического участия этих клеток в регуляции иммунного баланса. Например, изоформы TGF- β , которые, по мнению авторов влияют на поддержание барьера, контролируют рост эпителиальных клеток и, тем самым, увеличивают проницаемость гематоэпидидимального барьера. Так же предполагается, что TGF- β ингибирует сперматозоиды, активируя Т-клетки.

Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. S.S. Archana, S. Selvaraju, B.K. Binsila, A. Arangasamy, S.A. Krawetz [7].

В этом обзоре данной работы рассматриваются иммунные регуляторные молекулы, обеспечивающие защиту сперматозоидов и способствующие оплодотворению и эмбриональному развитию. Семенная плазма содержит много иммунно активных частиц, однако их роль, как правило неизвестна, среди них: 19-гидрокси-простагландин E, TGFB, человеческий лейкоцитарный антиген. Известно, что цитокины регулируют физиологию яичек и поддерживают фертильный статус. TGFB, IL-1, IL-5, IL-7, IL-13, IL-17 и моноцитарный хемотаксический белок вместе регулируют активность Т-клеток, интерферон- α и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (CSF2). Так же цитокины необходимы для развития и поддержания нормальной функции клеток Сертоли и Лейдига. Известно, что PTGE при инфекциях может препятствовать клеточно-опосредованному ответу на сперматозоиды. Во время инфекции так же повышается концентрация IL-6 и IL-8 в семенной плазме мужчин с плохим фертильным статусом.

Дефезины, содержащиеся в сперме способны, помимо своей антимикробной функции, регулировать подвижность сперматозоидов. Экспериментально доказано, что инкубация сперматозоидов с дефезином улучшает подвижность и частоту наступления беременности. Так же имеются сведения о способности ингибировать женский иммунный ответ на сперматозоиды, что улучшает продвижение сперматозоидов по женскому репродуктивному тракту и проникновение через цервикальную слизь.

Исследования показывают, что так же некоторые микроорганизмы и их метаболиты необходимы для правильного развития яичек, включая образование или восстановление гематотестикулярного барьера. *Clostridium tyrobutyricum* восстановили ГТБ и нормализовали уровень белков клеточной адгезии у мышей с нарушенной целостностью ГТБ. Так же штаммы, продуцирующие только бутират или ацетат / пропионат, обладают способностью к восстановлению целостности семенных канальцев. Авторы отмечают, что необходимо дальнейшее исследование о возмож-

ности добавления бутирата в качестве пищевой добавки для восстановления или укрепления ГТБ, по-видимому данные аспекты наверное, также требуют дальнейшего изучения.

Иммунорегуляторные биомолекулы, секретируемые в процессе сперматогенеза, созревания и транспорта сперматозоидов, нуждаются в детальном изучении. Углубление нашего понимания иммунных механизмов, протеомики и геномики сперматозоидов позволит улучшить диагностику и лечение иммунного бесплодия. Такие детальные исследования иммунного бесплодия могут также помочь в разработке нестероидных иммунных контрацептивов. Авторы подчёркивают, что дальнейшие исследования, включая исследования *in vivo*, должны быть сосредоточены на иммунологическом перекрестном взаимодействии эпителиальных клеток, гамет, ранних эмбрионов и иммунных клеток при физиопатологических состояниях как мужского, так и женского репродуктивного тракта. На сегодняшний день это направление перспективное, и широко используется при уточнении этиопатогенетических механизмов других нозологий.

Immunoendocrine Markers of Stress in Seminal Plasma at IVF/ICSI Failure: a Preliminary Study. M. Nikolaeva, A. Arefieva, A. Babayan, V. Chagovets, N. Kitsilovskaya, N. Starodubtseva, V. Frankevich, E. Kalinina, L. Krechetova, G. Sukhikh [8].

Повышенный уровень IL-18 считается иммунным маркером стресса. Целью данного исследования являлось выявление стресс-специфичных изменений в семенной плазме в группе небеременных пациенток с высоким уровнем IL-18. В исследование были включены две группы пациенток с различными исходами ЭКО, связанными с выраженной разницей в семенном IL-18, но не с клиническим профилем, лабораторными показателями и некоторыми характеристиками образа жизни.

Было обнаружено, что общее содержание в эякуляте и концентрация IL-1 β были значительно выше в группе небеременных с высоким уровнем IL-18, чем в группе беременных с низким уровнем IL-18, и подтвердили наличие положительной корреляции между уровнями семенного IL-18 и IL-1 β .

Продолжительность и интенсивность стресса, по-видимому, играют важную роль в типе иммунного ответа. Было показано, что кратковременный (то есть длящийся от нескольких минут до нескольких часов) острый стресс усиливает как врождённые, так и адаптивные иммунные реакции. Напротив, длительный стресс подавляет или дисрегулирует врождённые и адаптивные

иммунные реакции, изменяя баланс цитокинов, индуцируя хроническое воспаление низкой степени тяжести и подавляя количество и функцию иммунопротекторных клеток.

Результаты этого предварительного исследования свидетельствуют о наличии связи со стрессом избыточной экспрессии иммунных и гормональных факторов в СП, что может быть ключевой связью между мужским стрессом и неудачей имплантации эмбриона у женщин, подвергшихся воздействию СП своих партнеров во время лечения ЭКО/ИКСИ. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли стресса в изменении иммуноэндокринного профиля СП и его влияния на установление беременности в программах ЭКО и при естественном зачатии.

Sperm success and immunity. S. Wigby, S.S. Suarez, B.P. Lazzaro, T. Pizzaria, M.F. Wolfnerb [9].

В исследовании Miyata et al. (2016) было обнаружено, что 1000 генов в геноме мыши активны, главным образом, в зародышевых клетках яичка. При этом белковые молекулы многих из этих генов служат потенциальными антигенами (Tokuhiro et al., 2012). Это создаёт возможность против этих молекул, которые в свою очередь располагаются на сперматозоидах, генерировать антитела, приводя к бесплодию. Однако гематотестикулярный и гематоэпидидимальный барьеры препятствуют иммунной системе воздействовать на эти антигены. При нарушении проницаемости барьеров образуются антиспермальные антитела.

Другая причина связана с антагонистической плейотропией, возникающей, когда один ген оказывает на несколько противоположных эффектов на один и тот же признак. Это может препятствовать достижению оптимальных функций сперматозоидов и иммунитета. К примеру, тиоэфирсодержащий белок 1 (ТЭП1) способствует иммунной защите от малярийных паразитов у комара *Anopheles gambiae* (Blandin et al., 2004). Этот же белок участвует и в удалении аберранных сперматозоидов в яичках, что важно для обеспечения мужской фертильности. Примечательно, что аллельный вариант, способствующий мужской фертильности, также делает комаров более восприимчивыми к малярии (Potron & Levashina, 2015). В итоге такого действия может возникать конфликт между сперматозоидами и иммунной системой. Этот конкретный пример может также свидетельствовать о генетическом антагонизме между полами, поскольку только самки *A. gambiae* подвергаются воздействию малярийных паразитов.

Иммунная система, как женщины, так и мужчины, представляет потенциальную угрозу для

сперматозоидов несмотря на то, что имеются специальные механизмы защиты. Большое внимание следует уделить изучению того, что приводит к нарушению функции этих механизмов. Прогресс в выявлении дискриминации между определенными фенотипами и генотипами сперматозоидов женской иммунной системой может потребовать новых подходов таких, как маркировка сперматозоидов отдельных самцов или гаплоидных сперматозоидов, чтобы непосредственно визуализировать их судьбу в женской иммунной среде.

Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women. N. Murakamia, M. Kitajimaa, K. Ohyamab, N. Aibarab, K. Taniguchia, M. Weic, Y. Kitajimaa, K. Miuraa, H. Masuzakia [10].

В работе изучены аутоиммунные реакции и последующее воспаление, лежащее, по мнению авторов, в основе сперматогенной дисфункции и связанного с эндометриозом бесплодия. Кроме того, целью настоящего исследования также являлось выявление специфических к заболеванию антигенов в иммунных комплексах (ИК), семенной плазмы (СП) и фолликулярной жидкости (ФФ).

Установлено, что функциональные характеристики болезнетворных антигенов соответствуют патогенезу мужского и женского бесплодия. Образование ИК может способствовать сперматогенной дисфункции и бесплодию, связанному с эндометриозом, через потерю функции соответствующих белков. Ожидается, что анализ иммунного комплекса станет ценным инструментом для изучения новых методов диагностики и стратегий лечения бесплодия.

Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in testicular immune-privilege. G.S. Gualdoni, P.V. Jacobo, C.M. Sobarzo, C.V. Pérez, M.E. Matzkin, C. Höcht, M.B. Frungieri, M. Hill, I. Anegon, L. Lustig, V.A. Guazzone [11].

Индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) была вовлечена в толерантность плода и аллотрансплантата, иммунную устойчивость опухоли и регуляцию аутоиммунных заболеваний. ИДО и триптофан 2,3-диоксигеназа (ТДО) катализируют одну и ту же скорость-лимитирующую стадию метаболизма триптофана по общему пути, что приводит к голоданию триптофана и образованию катаболитов, совместно известных как кинуренины. Однако значение метаболизма триптофана в патофизиологии яичек до сих пор не изучено.

В данном исследовании оценили *in vivo* роль ИДО/ТДО в экспериментальном аутоиммунном орхите (ЭАО), модели аутоиммунного воспа-

ления яичек и иммунологически нарушенного сперматогенеза. ЭАО индуцировали у взрослых крыс с помощью гомогената яичек и адьювантов. Также были изучены контрольные (С) крысы, которым вводили физиологический раствор и адьюванты, и нормальные необработанные крысы (N). При ЭАО экспрессия мРНК ИДО снижалась в целых семенниках и в изолированных клетках Сертоли. Локализацию ТДО и ИДО и уровень экспрессии в яичке анализировали методом иммунофлуоресценции и иммуноблоттинга. ТДО экспрессируется в гранулемах крыс с ЭАО. Аналогичные уровни белка наблюдались в группах N, С и ЭАО. ИДО был обнаружен в мононуклеарных и эндотелиальных клетках, а снижение экспрессии ИДО было обнаружено в группе ЭАО по сравнению с крысами N и С. Это явление сопровождалось значительным снижением активности ИДО в яичке ЭАО, измеряемой концентрациями триптофана и кинуренина (ВЭЖХ). Наконец, *in vivo* ингибирование ИДО 1-метил-триптофаном увеличивало тяжесть заболевания, демонстрируя снижение регуляции толерантности на основе ИДО при нарушении иммунной регуляции яичек.

ИДО был предложен как предполагаемый механизм в тестикулярной иммунной толерантности.

Хотя не были исследованы механизмы функционирования ИДО, его основными функциями, как известно, являются истощение триптофана и выработка биологически активных катаболитов триптофана, которые служили бы для подавления Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций.

Общие результаты подчеркивают, что ИДО является активным ферментом, экспрессируемым соматическими клетками яичек крыс, который ведет себя как молекула иммуносупрессора, способная модулировать воспалительный иммунный ответ на антигены спермы. Данные результаты *in vivo* дают новые доказательства того,

что механизм, основанный на ИДО, участвует в иммунной привилегии яичек.

Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with male infertility and its effect on seminal folate and vitamin B12. M. Raigani, N. Lakpour, M. Soleimani, B. Johari, M.R. Sadeghi [12].

В данном исследовании образцы спермы и периферической крови были взяты у 254 мужчин с олигоастенотератозооспермией (ОАС) и 77 нормозооспермических мужчин, посещавших клинику бесплодия, с целью определения связи генотипов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и метионинсинтазы редуктазы (MTRR) A66G с мужским бесплодием, а также оценить его влияние на семенные уровни фолиевой кислоты и витамина B12.

Исследование показало, что MTHFR C677T и MTRR A66G не оказывают влияния на концентрацию семенного фолата и витамина B12. SNP MTRR A66G и MTHFR C677T не могут рассматриваться как фактор риска субфертильности мужского фактора.

Заключение

Обзор подтвердил имеющуюся острую необходимость в детальном изучении механизмов иммунологического бесплодия. Сделан акцент на тех направлениях, на которых стоит основывать дальнейшие исследования по изучению данной проблемы.

Бесплодие является одной из острых проблем современного общества, которое имеет различные этиопатогенетические механизмы. Необходимо проведение целенаправленных исследований, изучающих каждый патогенетический механизм в отдельности, поскольку многие механизмы развития бесплодия остаются непонятыми, в связи с чем часто невозможно проведение адекватной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибишев Х.С., Магомедов Г.А., Рябенченко Н.Н. Участность папилломавирусной инфекции к нарушению мужской фертильности. *Вопросы урологии и андрологии*. 2018;6(3):22-27. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2018-3-22-27>
2. Ибишев Х.С., Рябенченко Н.Н., Магомедов Г.А. Идиопатическое мужское бесплодие и папилломавирусная инфекция. *Вестник урологии*. 2019;7(2):51-58. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58>
3. Marconi M., Weidner W. Site and Risk Factors of Antisperm Antibodies Production in the Male Population. In: Krause W., Naz R. (eds), *Immune Infertility*. Springer, Cham; 2017: 133-147. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40788-3_8
4. Cuppett VA, Sikka SC, Naz RK. Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2017;9:258-265. <https://doi.org/10.2741/e800>

REFERENCES

1. Ibishev H. S., Magomedov G. A., Ryabchenko N. N. involvement of papillomavirus infection in male fertility disorders. *Questions of urology and andrology*. 2018;6(3):22-27. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2018-3-22-27>
2. Ibishev H. S., Ryabchenko N. N., Magomedov G. A. Idiopathic male infertility and papillomavirus infection. *Urology herald*. 2019;7(2):51-58. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58>
3. Marconi M., Weidner W. Site and Risk Factors of Antisperm Antibodies Production in the Male Population. In: Krause W., Naz R. (eds), *Immune Infertility*. Springer, Cham; 2017: 133-147. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40788-3_8
4. Cuppett VA, Sikka SC, Naz RK. Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2017;9:258-265. <https://doi.org/10.2741/e800>

- Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, Nicolas N, Bhushan S, Michel V, Tung KSK, Schuppe HC, Meinhardt A. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):416-441. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy009>
- Voisin A, Saez F, Drevet JR, Guiton R. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. *Asian J Androl*. 2019;21(6):531-539. https://doi.org/10.4103/aja.aja_11_19
- Archana SS, Selvaraju S, Binsila BK, Arangasamy A, Krawetz SA. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. *Molecular Reproductive Development*. 2019;86(11):1486-1504. <https://doi.org/10.1002/mrd.23263>
- Nikolaeva M, Arefieva A, Babayan A, Chagovets V, Kitsilovskaya N, Starodubtseva N, Frankevich V, Kalinina E, Krechetova L, Sukhikh G. Immunoendocrine Markers of Stress in Seminal Plasma at IVF/ICSI Failure: a Preliminary Study. *Reprod Sci*. 2020 Jul 7. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00253-z> Epub ahead of print.
- Wigby S, Suarez SS, Lazzaro BP, Pizzari T, Wolfner MF. Sperm success and immunity. *Curr Top Dev Biol*. 2019;135:287-313. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.04.002>
- Murakami N, Kitajima M, Ohyama K, Aibara N, Taniguchi K, Wei M, Kitajima Y, Miura K, Masuzaki H. Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women. *Clin Chim Acta*. 2019;495:545-551. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.031>
- Gualdoni GS, Jacobo PV, Sobarzo CM, Pérez CV, Matzkin ME, Höcht C, Frungieri MB, Hill M, Anegon I, Lustig L, Guazzone VA. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in testicular immune-privilege. *Scientific Reports*. 2019;9:15919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52192-8>
- Raigani M, Lakpour N, Soleimani M, Johari B, Sadeghi MR. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with male infertility and its effect on seminal folate and vitamin B12. *International journal of fertility & sterility*. 2021; (1): -. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44414>
- Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, Nicolas N, Bhushan S, Michel V, Tung KSK, Schuppe HC, Meinhardt A. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):416-441. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy009>
- Voisin A, Saez F, Drevet JR, Guiton R. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. *Asian J Androl*. 2019;21(6):531-539. https://doi.org/10.4103/aja.aja_11_19
- Archana SS, Selvaraju S, Binsila BK, Arangasamy A, Krawetz SA. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. *Molecular Reproductive Development*. 2019;86(11):1486-1504. <https://doi.org/10.1002/mrd.23263>
- Nikolaeva M, Arefieva A, Babayan A, Chagovets V, Kitsilovskaya N, Starodubtseva N, Frankevich V, Kalinina E, Krechetova L, Sukhikh G. Immunoendocrine Markers of Stress in Seminal Plasma at IVF/ICSI Failure: a Preliminary Study. *Reprod Sci*. 2020 Jul 7. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00253-z> Epub ahead of print.
- Wigby S, Suarez SS, Lazzaro BP, Pizzari T, Wolfner MF. Sperm success and immunity. *Curr Top Dev Biol*. 2019;135:287-313. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.04.002>
- Murakami N, Kitajima M, Ohyama K, Aibara N, Taniguchi K, Wei M, Kitajima Y, Miura K, Masuzaki H. Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women. *Clin Chim Acta*. 2019;495:545-551. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.031>
- Gualdoni GS, Jacobo PV, Sobarzo CM, Pérez CV, Matzkin ME, Höcht C, Frungieri MB, Hill M, Anegon I, Lustig L, Guazzone VA. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in testicular immune-privilege. *Scientific Reports*. 2019;9:15919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52192-8>
- Raigani M, Lakpour N, Soleimani M, Johari B, Sadeghi MR. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with male infertility and its effect on seminal folate and vitamin B12. *International journal of fertility & sterility*. 2021; (1): -. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44414>

Сведения об авторах

Халид Сулейманович Ибишев – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0001-5642-4521
e-mail: ibishev22@mail.ru

Эльдар Акиф оглы Мамедов – ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0001-6954-0716
e-mail: eldar_azer@bk.ru

Гасан Ахмедович Магомедов – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-4859-5085
e-mail: magomed544@mail.ru

Information about the authors

Khalid S. Ibishev – M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0001-5642-4521
e-mail: ibishev22@mail.ru

Eldar A. Mamedov – Resident, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0001-6954-0716
e-mail: eldar_azer@bk.ru

Hasan A. Magomedov – M.D., Urologist; Postgraduate Student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0003-4859-5085
e-mail: magomed544@mail.ru