doi: 10.17116/repro201723184-89

Микробиологические аспекты патогенеза мужского бесплодия (обзор литературы)

Д.м.н., проф., доц. О.В. БОЙКО, д.м.н., проф., зав. каф. А.А. НИКОЛАЕВ, к.м.н., асс. Н.И. ГУДИНСКАЯ

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, Астрахань, Россия

В обзоре рассмотрены возможные механизмы развития бесплодия, связанные с микробным профилем эякулята. В настоящем сообщении предпринята попытка изучить значение патогенных свойств микроорганизмов в формировании инфертильных состояний при локализации воспалительного процесса в урогенитальном тракте мужчин, а именно — влияние на фертильные свойства сперматозоидов (уменьшение их количества, угнетение подвижности, изменение морфологии и оплодотворяющей способности).
Наряду с этим обсуждается роль реактивности и резистентности организма в поддержании хронического воспаления в органах мужской репродуктивной системы.

Ключевые слова: бесплодие, бактерионосительство, факторы защиты.

Microbiological aspects of male infertility pathogenesis (a review)

O.V. BOIKO, A.A. NIKOLAEV, N.I. GYDINSKAYA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» under the Ministry of Health of the Russia, Astrakhan, Russia

The paper reviews the possible mechanisms of infertility development that are associated with the ejaculate microbial profile. This report attempts to study significance of microorganisms' pathogenic properties for the formation of infertile state under the conditions of localizing an inflammatory process in the male urogenital tract, viz. the influence on fertile sperm properties (decrease in the number of sperm cells, mobility inhibition, changes in morphology and fertility).
In addition, the role of organism reactivity and resistance in maintaining chronic inflammation in the male reproductive system organs is discussed.

Keywords: infertility, bacteria carrying, protective factors.

... Отчего происходят болезни, откуда
Может внезапно прийти и повеять поветрием смертным
Мора нежданного мощь, и людей и стада поражая,
Я объясню. Существует немало семян всевозможных,
Как указал я уже, из которых одни животворны,
Но и немало таких, что приводят к болезни и смерти,
К нам долетая...

Тит Лукреций Кар «О природе вещей»,
М. 1945, перевод Ф.А. Петровского, стр. 429

В медицинской составляющей бесплодия много аспектов — мужское и женское бесплодие, первичное и вторичное, в том числе инфекция органов мочеполовой системы. В то же время роль инфекционной патологии в генезе бесплодия продолжает изучаться. Одни ученые полагают, что увеличение роли инфекций, передаваемых половым путем, играет главенствующую роль, другие, наоборот, подчеркивают, что урогенитальная инфекция не играет большой роли в развитии бесплодия [1—3]. Ряд исследователей [4, 5] в этом вопросе отдают предпочтение условно-патогенным микроорганизмам, другие считают всему виной ассоциации возбудителей. Очевидно, что успех может быть достигнут лишь в процессе фундаментального решения проблемы с позиций микробиологии, биохимии, общей патологии и патологической физиологии, имеющих для этого методологическую основу. При этом особенно важно сравнение роли инфекции у фертильных и инфертильных пациентов.

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: oboyko08@mail.ru

Из анализа литературы [6—13] следует, что в видовой структуре микроорганизмов, вегетирующих в сперме здоровых мужчин, преобладают грамположительные микроорганизмы, представленные родами *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные виды). Лидерство данных групп микроорганизмов в сперме здоровых мужчин может быть связано с особенностями семенной плазмы — наличием в ней лизоцима, комплемента, секреторных иммуноглобулинов, дефенсинов, бактерицидное действие которых направлено в первую очередь против грамотрицательных микроорганизмов [14—20]. В то же время в сперме инфертильных мужчин обнаруживается дефицит коринеформных бактерий и лактобацилл, появляются *Gardnerella vaginalis* и представители фекальной флоры, в частности, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* с доминированием *Escherichia coli*, а также грамотрицательные анаэробы *Bacteroides* spp. и энтерококки. Частота встречаемости отдельных видов стафилококков при этом изменяется: повышается доля *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*, которые могут выступать в роли патогенов, особенно при наличии местного иммунодефицита. В сперме больных хроническим простатитом наблюдается замещение комменсальных дифтероидов *C. genitalium* и *C. pseudogenitalium* на патогенные *C. minutissimum*. Из спермы инфертильных мужчин выделен новый вид патогенных коринебактерий — *C. seminale* spp. *nov*. [21—24].

Таким образом, очевидно, что основными возбудителями инфекций урогенитального тракта мужчин, влекущих за собой развитие патоспермии, являются представители аутофлоры человека. Особенности видового спектра микрофлоры эякулята у больных бесплодием, а также изолированность предстательной железы и семенных пузырьков от внешней среды, по мнению большинства исследователей, позволяют отнеси мужское бесплодие в определенном проценте случаев к патологии, являющейся следствием гнойно-воспалительных процессов урогенитального тракта с преимущественно эндогенными источниками инфицирования [25, 26].

В связи с тем что одной из наиболее часто идентифицируемых групп бактерий в сперме субфертильных мужчин являются представители рода *Staphylococcus*, именно их биологический профиль представляет, на наш взгляд, существенный интерес. Данные стафилококки характеризуются выраженной адгезией и способностью связывать некоторые поверхностные белки эукариотических клеток (ламинин, фибронектин, витронектин, коллаген) [6], что способствует развитию восходящей инфекции урогентального тракта и колонизации предстательной железы. Кроме того, эти коагулазоотрицательные стафилококки продуцируют внеклеточную слизь (*slime substance*) с антифагоцитарными, антихемотаксическими и антипролиферативными свойствами, которая оказывает повреждающее действие на нейтрофилы и лимфоциты. Возможность длительного сохранения коагулазоотрицательных стафилококков в отделах урогенитального тракта (как и во многих других органах), по всей видимости, определяет их способности к инактивации лизоцима, комплемента и относящегося к группе дефенсинов мембранотропного антимикробного белка тромбоцитов [27—29].

По длительности носительства патогенных стафилококков Г.Н. Чистович еще в 1969 г. предложил выделять следующие категории лиц:

— постоянные носители «резидентного» типа («злостные»), у которых постоянно и в значительном количестве выделяется патогенный стафилококк одних и тех же фаготипов с множественной лекарственной антибиотикоустойчивостью;

— постоянные носители «транзиторного» типа, у которых постоянно выделяется патогенный стафилококк, но фаготипы и количество их меняются;

— временные носители, у которых патогенные стафилококки выделяются не постоянно, их фаготипы и количество различны;

— лица, постоянно свободные от стафилококков [6].

На некоторых эпидемиологически значимых свойствах таких «злостных» микроорганизмов имеет смысл остановиться более подробно.

В настоящее время установлена зависимость между степенью антилизоцимной активности (АЛА) стафилококков и различными видами носительства, связанная с интенсивностью размножения бактерий внутри клеток, а также длительностью персистирования. От резидентных бактерионосителей чаще выделялись штаммы с высокой АЛА. Их наличие обеспечивает бактерии дополнительными механизмами выживания, способствуя расчищению экониши в условиях внутриклеточного паразитирования. Сам факт обнаружения у микроорганизмов этого вида АЛА позволяет отнести их к категории резидентных представителей. Подавляющая часть «носительских» эпидермальных стафилококков концентрировалась в группе с диапазоном АЛА от 3,0 до 4,5 мкг/мл. Следовательно, при АЛА менее этого значения можно говорить только о транзиторном носительстве [6].

Уровень лизоцима в норме в эякуляте здоровых мужчин составляет около 6,0 (4,5—7,2) мкг/мл, в то время как у больных простатитом около 0,73 (0,4—1,2) мкг/мл. Широкая распространенность и выраженность антилизоцимного признака обеспечивает микроорганизмам возможность длительного переживания в организме хозяина. В то же время персистенция бактерий, способных инактивировать лизоцим, по-видимому, формирует дефицит лизоцима в сперме. Наряду с этим показателем описаны и другие маркеры, позволяющие эффективно выявлять микроорганизмы, «ответственные» за формирование субфертильного состояния. Все они сопряжены

со способностью возбудителей к деградации различных факторов противоинфекционной резистентности и продукции ряда экзаметаболитов, связывающих либо разрушающих эти факторы и оказывающих влияние на системы регуляции иммунного ответа [30—32].

К этим свойствам микроорганизмов прежде всего относятся адгезивная, рибонуклеазная, антииммуноглобулиновая, антилактоферриновая и липазная активность. Представляет несомненный интерес и способность бактерий к синтезу веществ, структурно сходных с неоптерином, лактоферрином и α_1-антитрипсином человека [3].

С другой стороны, многие персистирующие микроорганизмы способны к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, активации каскадных механизмов выработки молекул-посредников, дезорганизующих клеточное звено иммунного ответа, и, как следствие, поддержанию очага хронического воспаления. Следствие этого процесса — дегенеративные изменения в различных органах репродуктивного тракта, формирование выраженных нарушений микрофлоры [33—35].

Следующей группой микроорганизмов, широко представленной в сперме человека, являются энтеробактерии. Среди энтеробактерий, выделяемых из спермы бесплодных мужчин, доминирующая позиция принадлежит *E. coli*. Эти изоляты характеризуются определенными свойствами, сходными с уропатогенными вариантами эшерихий (группы UTI): наличие определенных O-K антигенов (O4, O6, K1, K5), гемолизинов и цитотоксического некротизирующего фактора (CF-1), обусловливающих альтерацию тканей репродуктивного тракта и оказывающих прямое спермицидное действие. В то же время эти изоляты *E. coli* характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам, а также наличием специфических фимбрий T1F+P, которые проявляют высокую степень лиганд-рецепторного связывания с акросомной зоной сперматозоидов, вызывая их агглютинацию. Вероятно, указанное сочетание маркеров патогенности характеризует *E. coli*, которые обладают тропностью к тканям мужского урогенитального тракта и могут быть обозначены как урогенитальная группа эшерихий (male genital tract (MGT) — *E. coli*) [36]. Патогенные *E. coli*, колонизируя эпителий урогенитального тракта, вызывают высвобождение некоторых цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) фактора некроза опухоли α (ИЛ-6, -8, -1α, ФНО-α), опосредованное структурными компонентами клеточной стенки *E. coli* — липополисахаридом (ЛПС), PapG адгезином, которые специфически связываются с гликосфинголипидами эукариотических мембран [6]. ИЛ-1, ИЛ-8, индуцируют продукцию полиморфно-ядерными нейтрофилами реактивных радикалов кислорода, которые, окисляя фосфолипиды мембран сперматозоидов, вызывают гибель последних. Установлено, что патогенные штаммы *E. coli* способны связывать ФНО-α, что может повышать их инвазивные свойства, а сорбция цитокинов на бактерильных клетках может приводить к нарушению регуляции иммунного ответа, способствуя персистенции *E. coli*. Патогенные энтеробактерии экспрессируют митохондриальные и цитоплазменные белки GroEL (60 кД) и GroES (15 кД), повышая свою устойчивость к лизосомальным энзимам и активным радикалам кислорода фагоцитов, что приводит в конечном счете к незавершенному фагоцитозу, результатом которого является персистирование *E. coli* и развитие местного иммунодефицита. Персистенции эшерихий могут также способствовать синтез капсулы (K1, K5 антигены), устойчивость к дефенсинам, секреция каталаз и протеаз с различной специфичностью, вызывающих агглютинацию сперматозоидов и разрушающих лизоцим, иммуноглобулины и отдельные фракции комплемента. С другой стороны, длительная персистенция *E. coli* оказывает модифицирующее влияние на внутриклеточный метаболизм клеток урогенитального тракта, стимулируя экспрессию белков семейства hsp 60 (*heat shock proteins*) макрофагами и эндотелиальными клетками, вследствие чего индуцируется перекрестный иммунный ответ, проявляющийся образованием антиспермальных антител. Известно также, что hsp 70 влияют на метаболизм в герминативных клетках и, в частности, снижают продукцию тестостерона [37, 38].

Известно, что для развития инфекционного процесса необходим фон — состояние реактивности и резистентности организма. В то же время реализация второго принципа диагностики формирования хронической инфекции (обнаружение изменений в организме под действием возбудителя) не имеет широкого распространения ввиду отсутствия надежных информационных тестов в отклонении иммунного статуса при носительстве. По этому вопросу можно сослаться лишь на ограниченное количество работ [6, 39—41].

До недавнего времени единственным материалом для исследования иммунной системы человека являлись периферическая кровь и сыворотка. В то же время имеются неоспоримые данные о том, что патологический очаг вызывает наибольшие изменения иммунологических и биохимических маркеров в месте своей локализации, а также сведения о большей информативности определения отдельных показателей иммунитета в различных биологических жидкостях организма при иммунопатологических состояниях. Связано это с тем, что в очаге воспаления иммунокомпетентные клетки приобретают черты активированных клеток, в которых экспрессируются иные антигены и рецепторы, продуцируют иные цитокины по сравнению с клетками циркулирующей крови [42—46]. Поэтому определение состояния факторов естественной резистентности непо-

средственно в сперме дает высокую достоверность исследований, так как на величину этих показателей оказывает меньшее влияние очаг воспаления любой другой локализации [47—51].

Одним из перспективных показателей, отражающих состояние мужской репродуктивной системы, следует считать бактерицидную активность спермы (БАСп), которую можно отнести к комплексным факторам естественной резистентности организма, контролирующим выживание бактерий в урогенитальном тракте. Установлено, что сперма обладает бактерицидными свойствами, но не у всех обследованных пациентов. Только у 50% пациентов сперма достоверно подавляла рост тест-культуры стандартного штамма *E. coli* в сравнении с контролем [52].

Выявлено, что наибольшей бактерицидной активностью обладает сперма молодых мужчин — доноров в возрасте 32 лет и моложе. В этом случае половина (и более) клеток тест-культуры была инактивирована в 70,1% случаев, в то время как среди доноров старше 32 лет высокая БАСп установлена только у 35,7%. Однако нельзя утверждать, что с возрастом БАСп исчезает вовсе. Она встречается примерно с равной вероятностью в обеих возрастных группах: у 46,5% доноров в возрасте 32 лет и моложе и у 56,0% доноров старшего возраста. Таким образом, в старших возрастных группах БАСп сохраняется, но активность иммунных и биохимических систем, ее обеспечивающих, судя по всему, постепенно снижается [52].

Пациенты, у которых вязкость спермы превышала отметку 6,5 см, бактерицидными свойствами сперма не обладала. В связи с тем что вязкость спермы зависит от функционального состояния предстательной железы, можно сделать вывод, что БАСп в определенной мере обеспечивается и веществами, ею продуцируемыми. На наш взгляд, определенный вклад в бактерицидную активность вносят такие антибактериальные вещества, как лактоферрин, основным местом синтеза которого в мужской репродуктивной системе служат предстательная железа и семенные пузырьки, а также спермин, вырабатываемый предстательной железой. Полагают, что спермин способствует сохранению pH секрета, обусловливая его антимикробные свойства. Однако в ряде исследований у пациентов с высокой вязкостью спермы и отсутствием БАСп, значения pH за пределы нормальных не выходили и составляли 7,4—7,5 [45].

Антибактериальную активность предстательной железы объясняют наличием в ней свободного цинка. Кроме того, в секрете предстательной железы содержатся разнообразные ферменты (кислая и щелочная фосфатазы, протеиназы, лактатдегидрогеназа, диаминооксидаза, холинэстераза, каталаза, трансаминаза глутаминово-щавелеуксусной кислоты, аконитаза), которые продуцируются непосредственно ее железистым эпителием [13, 19, 22, 41]. В связи с тем что с возрастом предстательная железа претерпевает существенные изменения, сопровождающиеся изменением ее функциональной активности, выявленные нами изменения в уровне БАСп представляются весьма логичными.

Проводимые в последние годы исследования в области клинической и экспериментальной медицины, в том числе урологии и андрологии, медицинской микробиологии, биохимии и других смежных дисциплин, привели в настоящее время к возрастанию внимания клиницистов к идее И.И. Мечникова о ведущей роли микроорганизмов, обитающих в организме человека, в поддержании здоровья и возникновении болезней. Хотя ответ на вопрос вопросов медицины всех времен: «Почему происходят и как начинаются болезни?» сохраняет свою актуальность и требует нестандартных подходов и решений. Обозначить направления некоторых из них мы и попытались в настоящей работе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. de Barbeyrac B, Papaxanthos-Roche A, Mathieu C, Germain C, Brun JL, Gachet M, Mayer G, Bébéar C, Chene G, Hocké C. Chlamydia trachomatis in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization programma prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;129:46.
2. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, Hammami A. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis*. 2007;7:129.
3. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И., и др. Биохимические и иммунохимические маркеры в диагностике патологических состояний. *Фундаментальные исследования*. 2013;9: 327-329.
4. Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril*. 1990;53:528-536.
5. Baigildina AA, Khaiboullina SF, Lombardi VC, Martynova EV, Rizvanov AA, AnokhinVA. Inflammatory cytokines define the severity and phase of naphropathia epidermica. *Biomarkers in Medicine*. 2015;9(2);99-107.

   doi: 10.2217/bmm.14.88
6. Бухарин О.В. *Бактерионосительство*. Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук. 1996;207.
7. Diemer T, Huwe P, Michelmann HW, Mayer F, Schiefer HG, Weidner W. Escherichia coli-induced alterations of human sper-

matozoa. An electron microscopy analysis. *Int J Androl*. 2000;23: 178-186.

8. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. WHO. 2010;271.
9. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И., Бойко В.И., Козак Д.М. Возрастные изменения иммунных, морфологических и биохимических показателей репродуктивной системы мужчин. *Успехи геронтологии*. 2014;27(1):50-53.
10. Weidner W, Ludwig M, Thiele D, Thiele D, Ludwig M. Chlamydial antibodies in semen: Search for «silent» chlamydial infections in asymptomatic andrological patients. *Infection*. 1996;24:309-313.
11. Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Шевченко С.Ю., Хомяков В.Т. Динамика структуры и чувствительности уропатогенов в Новосибирске. Эффективная фармакотерапия. 18/2015. *Урология и нефрология*. 2015;2:10-16.
12. Филяев В.Н., Мартова О.В., Бойко О.В., и др. *Динамика уровня и структуры заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Астраханской области*. Астрахань. 2004;3:17-18.
13. Nikolaev AA. Immunochemistry testing seminal plasma inhibin. *The success of modern science*. 2004;12:68.
14. Луцкий Д.Л., Николаев А.А. Исследование межмолекулярных и молекулярно-клеточных взаимодействий в эякулированной сперме. *Цитология*. 2001;4(43):361.
15. Fraczek M, Piasecka M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, Kazienko A, Lenart S, Laszczynska M, Kurpisz M. Membrane stabilityand mitochondrial activity of human–ejaculated spermatozoa duringin vitro experimental infection with Escherichia coli, Staphylococcus haemolyticus and Bacteroides ureolyticus. *Andrologia*. 2012;44:315-329.

    doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01283
16. Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H, Ludwig M. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:466-470.
17. Pajovic B, Radojevic N, Vukovic M, Stjepcevic A. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic Chlamydia and ureaplasma-related pyospermia. *Andrologia*. 2012;44:18.

    doi: 10.1111/and.12004
18. Коханов А.В., Мяснянкин А.А., Метелкина Е.В., Мусатов О.В., Луцева О.А., Белопасов В.В. Фетальные и острофазовые белки как маркеры репаративных процессов. *Международный журнал экспериментального образования*. 2010;11:89.
19. Николаев А.А., Аншакова Н.И. Иммунохимическая и физико-химическая характеристики лактоферрина биологических жидкостей человека. *Вопросы медицинской химии*. 1985;31(3):128-132.
20. Полунин А.И., Мирошников В.М., Николаев А.А., Думченко В.В., Луцкий Д.Л. Использование препарата цинка в лечении мужской субфертильности *Микроэлементы в медицине*. 2001;2(4):44-46.
21. Геворкян А.Р., Авакян А.Ю., Павлюк М.Д., Пинчук И.С. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у пациентов Западного округа Москвы в 2013—2014 гг. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;10(3):90-92.
22. Бойко О.В., Терентьев А.А., Николаев А.А. Методические аспекты использования солянокислых спермина и спермидина для идентификации уропатогенной микрофлоры. *Проблемы репродукции*. 2010;3:77-79.
23. Fraser SL, Sinave SP, Mileno MD. Enterobacter Infections: Practice Essentials, Background. *Pathophysiology*. 2014;Updated Mar 13.
24. Radonić A, Kovacević V, Markotić A, Skerk V, Turcić P, Skerk V. The clinical significance of Ureaplasma urealyticum in chronic prostatitis. *J Chemother*. 2009;21(4):465-466.
25. Noci I, Forti G, Maggi M. Seminal, clinical and colour-Doppler ultrasound correlations of prostatitis-like symptoms in males of infertile couples. *Andrology*. 2014;2(1):30-41.

    doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00156
26. Domes T, Lo KC, Grober ED, Mullen JB, Mazzulli T, Jarvi K. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1050-1055.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124
27. Байгильдина А.А. Роль адгезивных молекул VCAM и VE-кадгерина в развитии дисфункции эндотелия при ГЛПС. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5(4);278.
28. Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(3):43-46.
29. Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С. Уровень С-реактивного протеина у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью. *Астраханский медицинский журнал*. 2014;9(1):45-49.
30. Hosseinzadeh S, Pacey AA, Eley A. Chlamydia trachomatis-induced death of human spermatozoa is caused primarily by lipopolysaccharide. *J Med Microbiol*. 2003;52:193-200.

    doi: 10.1099/jmm.0.04836-0
31. Nickel JC. Chronic prostatitis: Current concepts and antimicrobial chemotherapy. *Infect Urol*. 2000;13(5):22-28.
32. Weidner W, Ludwig M, Thiele D, Thiele D, Ludwig M. Chlamydial antibodies in semen: Search for «silent» chlamydial infections in asymptomatic andrological patients. Infection. 1996;24:309-313.
33. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod*. 2008;79:180-189.

    doi: 10.1095/biolreprod.108.067835
34. Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis:an enigma or reality? *Fertil Steril*. 1994;61(6):1109-1116.
35. Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Ишмемедова Л.М., Носков А.И., Рамазанов М.В. Новый способ клинической оценки гемоглобинового спектра. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;102(3):52-54.
36. Schulz M, Sanchez R, Soto L, Risopatrón J, Villegas J. Effect of Escherichia coli and its soluble factors on mitochondrial membraneepotential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2010;94:619-623.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.140
37. Han YL, Yang WX, Long LL, Sheng Z, Zhou Y, Zhao YQ, Wang YF, Zhu JQ.Gene. Molecular cloning, expression pattern, and chemical analysis of heat shock protein 70 (HSP70) in the mudskipper Boleophthalmus pectinirostris: Evidence for its role in regulating spermatogenesis. 2016 Jan 10;575(2 Pt 1):331-338.

    doi:10.1016/j.gene.2015.09.010
38. Бойко О.В., Терентьев А.А., Ахминеева А.Х. Метаболическая активность микроорганизмов, выделенных у больных хроническим простатитом. *Проблемы репродукции*. 2014;6:6-9.
39. Kalwij S, French S, Mugezi R, Baraitser P. Using educational outreach and a financial incentive to increase general practices' contribution to chlamydia screening in South-East London 2003—2011. *BMC Public Health*. 2012;12:802.
40. Elia J, Delfino M, Imbrogno N, Capogreco F, Lucarelli M, Rossi T, Mazzilli F. Human semen hyperviscosity: prevalence, pathogenesisand therapeutic aspects. *Asian J Androl*. 2009;11:609-615.

    doi: 10.1038/aja.2009.46
41. Бойко О.В., Терентьев А.А., Ахминеева А.Х. Диагностическое значение уровня неоптерина в биологических жидкостях при патологии предстательной железы. *Проблемы репродукции*. 2013;5:71-72.
42. Бойко В.И., Доценко Ю.И., Бойко О.В. Острофазовые белки в слюне рабочих на предприятии по переработке природного

газа и конденсата с высоким содержанием сероводорода. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011;6:18-20.

43. Hosseinzadeh S, Pacey AA, Eley A. Chlamydia trachomatis-induced death of human spermatozoa is caused primarily by lipopolysaccharide. *J Med Microbiol*. 2003;52:193-200.

    doi: 10.1099/jmm.0.04836-0

44. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Aagata R, Salemi M,Calogero AE. Hyperviscosity of semen in patients with male accessorygland infection:direct measurement with quantitative viscosimeter. *Andrologia*. 2012;44:556-559.

    doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01226

45. Motrich RD, Cuffini C, Oberti JP, Maccioni M, Rivero VE. Chlamydia trachomatis occurrence and its impact on sperm quality in chronic prostatitis patients. *J Infect*. 2006;53:175-183.

    doi: 10.1016/j.jinf.2005.11.007

46. Мартова О.В., Салько В.Н., Бойко О.В., и др. Медико-социальные аспекты профилактики гепатитов В и С у молодых людей и подростков. *Гигиена и санитария*. 2002;1:45-47.

47. Oliver JD. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2010;34:415-425.

48. Бойко О.В., Салько В.Н., Бойко А.В. Влияние токсических веществ на условно-патогенные микроорганизмы. *Гигиена и санитария*. 2002;1:54.

49. Fraczek M, Szumala-Kakol A, Jedrzejczak P, Kamieniczna M, Kurpisz M. Bacteria trigger oxygen radical release and sperm lipid peroxidation in vitro model of semen inflammation. *Fertil Steril*. 2007;88(4):1076-1085.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.025

50. Бахмутова Л.А., Кривенцев Ю.А., Огуль Л.А. Выявление эмбрионального гемоглобина в крови новорожденных с внутриутробной гипоксией. *Вопросы практической педиатрии*. 2006;1(4):12.

51. Бисалиева Р.А., Кривенцев Ю.А., Бисалиев Р.В., Кальной В.С. Иммунохимический анализ фетального гемоглобина в крови наркологических больных. *Наркология*. 2009;8(1):95-97.

52. Бойко О.В., Терентьев А.А., Николаев А.А. Диагностическое значение бактерицидной активности спермы бактерионосителей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;3:43-45.