

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
PIHII (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

## International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2022 Issue: 08 Volume: 112

Published: 12.08.2022 <http://T-Science.org>

Issue

Article



**Zukhra Shukhratovna Azizova**

Institute of Immunology and Human Genomics  
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Junior Researcher

**Diloram Abdullayevna Musakhodjaeva**

Institute of Immunology and Human Genomics  
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Doctor of Biological Sciences, Professor

**Malika Ruslanovna Ruzibakiyeva**

Institute of Immunology and Human Genomics  
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Doctor of Medical Sciences

**Bakhodir Ubaydullaevich Ibragimkhodjaev**

Tashkent State Dental Institute  
of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan  
Candidate of Medical Sciences

## TH-SYSTEM PRODUCTION IMBALANCE IN PRIMARY INFERTILITY IN WOMEN AND MEN OF UZBEK ETHNICITY

**Abstract:** Cytokines play an important role in many processes: the formation of male and female germ cells, fertilization and implantation, the formation of the placenta, growth and development of the embryo. Disturbance of the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines should be considered as an important pathogenetic link in the development of infertility.

**Methods:** The concentration of pro-inflammatory (IL-6, IL-17A, TNF $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using test systems of VECTOR-BEST JSC (Russia, Novosibirsk), in accordance with manufacturer's recommendations. Statistical processing of the obtained data was carried out using the computer program Statistica 6.0. The significance of differences in the mean values (P) of the compared indicators was assessed by Student's t-test (t).

**Results:** As a result of a comparative analysis in serum concentrations of IL-6, IL-17A, TNF $\alpha$  and IL-10, a pronounced imbalance was established.

**Conclusion:** The data obtained reflect the imbalance of Th1/Th2/Th17 cytokine production at the systemic level, in particular the reproductive system, where a delicate balance between pro- and anti-inflammatory responses is required, which was disturbed in individuals in our study.

**Key words:** infertility, men, cytokines, women, immunity.

**Language:** Russian

**Citation:** Azizova, Z. Sh., Musakhodjaeva, D. A., Ruzibakiyeva, M. R., & Ibragimkhodjaev, B. U. (2022). Th-system production imbalance in primary infertility in women and men of Uzbek ethnicity. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 08 (112), 301-307.

**Soi:** <http://s-o-i.org/1.1/TAS-08-112-28> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2022.08.112.28>

**Scopus ASCC:** 2700.

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	РИИЦ (Russia) = 3.939	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 8.771	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

### ДИСБАЛАНС ПРОДУКЦИИ Th-СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРВИЧНОМ БЕСПЛОДИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН УЗБЕКСКОЙ ЭТНОПРИНАДЛЕЖНОСТИ

**Аннотация:** Цитокины играют важную роль во многих процессах: образовании мужских и женских половых клеток, оплодотворении и имплантации, формировании плаценты, роста и развития эмбриона. Нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов следует рассматривать как важное патогенетическое звено в развитии бесплодия.

**Методы:** Концентрацию провоспалительных (IL-6, IL-17A, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск), в соответствии с рекомендациями производителя. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин (P) сравнимых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

**Результаты:** В результате проведенного сравнительного анализа в сывороточных концентрациях IL-6, IL-17A, TNF $\alpha$  и IL-10 был установлен выраженный дисбаланс.

**Заключение:** Полученные данные являются отражением дисбаланса Th1/Th2/Th17 продукции цитокинов на системном уровне, в частности репродуктивной системы, где требуется тонкий баланс между про- и противовоспалительными реакциями, который был нарушен у лиц в нашем исследовании.

**Ключевые слова:** бесплодие, мужчины, цитокины, женщины, иммунитет.

#### Введение

Цитокины играют важную роль во многих процессах: образовании мужских и женских половых клеток, оплодотворении и имплантации, формировании плаценты, роста и развития эмбриона [5, с.88-96]. Нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов следует рассматривать как важное патогенетическое звено в развитии бесплодия [2, с.44].

Эндометриоз - дисгормональное, иммунозависимое, генетически детерминированное заболевание, связанное с доброкачественным разрастанием ткани, морфологически и функционально подобной эндометрию, за пределами слизистой оболочки полости матки [1, с.411]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных процессов и миомы матки, поражая до 50% женщин с сохраненной менструальной функцией. Бесплодие при эндометриозе обусловлено нарушениями в иммунной системе, которые могут опосредоваться несколькими путями, когда значительно повышен уровень ингибитора миграции макрофагов, способствующий росту гетеротопий. Сами гетеротопии секретируют специфические вещества, стимулирующие макрофагально-макроцитарную систему, в результате чего происходит изменение уровней медиаторов иммунного ответа [3, с.176].

Варикоцеле (ВПК) или варикозное расширение вен лозовидного сплетения является наиболее распространенной выявляемой патологией у бесплодных мужчин. Клинически проявляющееся варикоцеле диагностируется у 35% мужчин с первичным бесплодием и 70-81% мужчин с вторичным бесплодием, при этом обнаруживаясь у 15% мужской популяции.

Цитокины являются неотъемлемой частью воспалительного эффекта при варикоцеле. Именно воспалительная реакция иммунной системы в виде оксидативного нитрозативного стресса в яичках и апоптоза герминативных клеток приводит к нарушениям сперматогенеза и развитию бесплодия [7, р.89-95].

Согласно литературным данным, часть цитокинов является сильными индукторами воспаления, часть - ингибиторами или переключателями. Наибольшее количество и разнообразие интерлейкинов секретируют Т-хелперы и макрофаги. Синтез цитокинов начинается в ответ на повреждение тканей или проникновение инфекции. Ключевыми цитокинами являются IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  и IL-17A относящиеся к Th-1, Th-2 и Th-17 системам. При развитии системной воспалительной реакции (острофазового ответа) цитокины оказывают влияние на все органы и ткани организма, участвующие в регуляции гомеостаза. На тканевом уровне цитокины регулируют развитие местной воспалительной реакции и регенерации тканей [4, с.552].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучение цитокинового профиля, в развитии первичного бесплодия различного генеза в сыворотке крови у инфертильных женщин и мужчин узбекской национальности.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 82 женщины и мужчин в возрасте от 22 до 45 лет с установленным диагнозом первичное бесплодие. Согласно поставленной цели все обследованные были разделены на 2 группы: 1-ю группу вошли 54

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	РИИЦ (Russia) = 3.939	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 8.771	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

инфертильные женщины, с НГЭ, 2-ю группу составили 28 инфертильных мужчин с ВРК. Контрольную группу составили 58 фертильных мужчин и женщин аналогичного возраста, состоящих в браке и имеющих более 2-х детей.

Иммунологические исследования у обследуемых мужчин и женщин проводились в лаборатории иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Концентрацию интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-17A (IL-17A), фактора некроза опухолей – альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкина-10 (IL-10) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-

БЕСТ» (Россия, Новосибирск), в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании был изучен цитокиновый профиль при нарушениях репродуктивной функции. Полученные результаты отображены в табл.1. приведенной ниже.

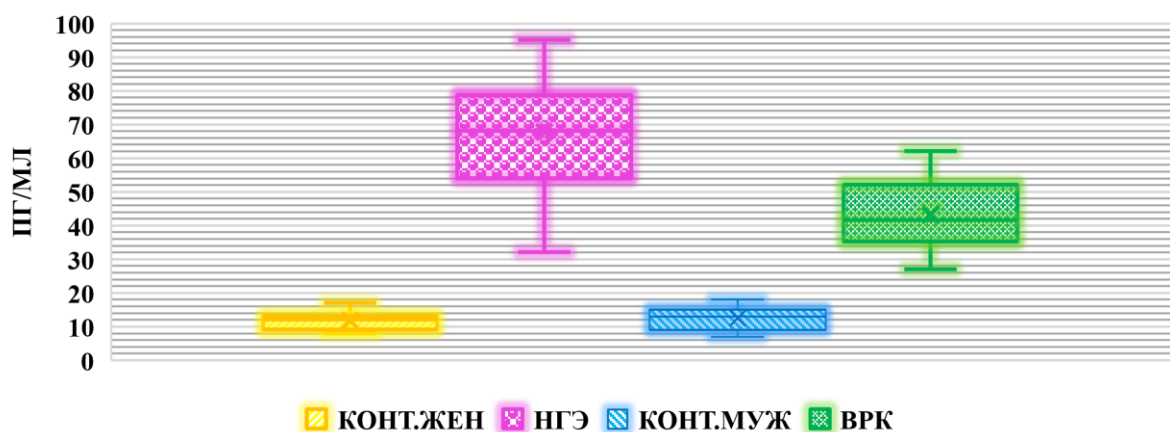
**Таблица 1. Содержание сывороточных уровней цитокинов в группах женщин и мужчин с первичным бесплодием различного генеза, M $\pm$ m, (пг/мл)**

ЦИТОКИНЫ	КОНТ.ЖЕН., (n=30)	КОНТ.МУЖ., (n=28)	С НГЭ, (n=54)	С ВАРИКОЦЕЛЕ (n=28)
ИЛ-6	11,8 $\pm$ 0,49	12,5 $\pm$ 0,62	67,7 $\pm$ 2,25*	43,1 $\pm$ 1,94*
ИЛ-10	13,2 $\pm$ 0,59	14,1 $\pm$ 0,69	35,3 $\pm$ 1,71***	8,1 $\pm$ 0,35*
ИЛ-17A	10,8 $\pm$ 0,61	12,6 $\pm$ 0,91	59,8 $\pm$ 2,04**	51,7 $\pm$ 3,79*
TNF $\alpha$	23,7 $\pm$ 0,89	27,6 $\pm$ 1,11	59,4 $\pm$ 2,58*	84,5 $\pm$ 5,17*

Примечание: \* - значение достоверно 0,001; \*\* - значение достоверно 0,01; \*\*\* - значение достоверно 0,05.

Интерлейкин 6 (IL-6) плеiotропный цитокин, продуцируемый в ответ на повреждение тканей и инфекции [9, p.878-888]. С продукцией этого цитокина связаны несколько типов клеток, включая фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки сосудов, тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки и Т- и В-клетки. Механизмы продукции IL-6 связаны как с про-

так и с противовоспалительным эффектом, подчеркивая ключевую роль IL-6 в активации и регуляции иммунного ответа. Более того, в сочетании с трансформирующим фактором роста бета IL-6 индуцирует дифференцировку наивных CD4 в клетки Th17, которые важны для защиты от патогенов на участках слизистой оболочки [8, p.92-101].



**Рисунок.1. Сывороточный уровень IL-6 в группах женщин и мужчин.**

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

На приведенном рис.1., анализ содержания IL-6 в сыворотке крови женщин установил достоверно повышенные значения во всех группах по отношению к показателям контрольной группы. Так, уровень IL-6 в группе женщин с НГЭ ассоциированным бесплодием превысил нормативные значения в 5,7 раза со средним значением  $67,78 \pm 2,25$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) с индивидуальным размахом от 32 до 95 пг/мл. В подгруппе мужчин с варикоцеле ассоциированным бесплодием превысил показатели нормы в 3,4 раза со средним значением  $43,1 \pm 1,94$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) с индивидуальным размахом от 27 до 62 пг/мл, тогда как в контрольной группе фертильных женщин данный показатель составил в среднем  $11,8 \pm 0,4$  пг/мл, а фертильных мужчин  $12,5 \pm 0,62$  пг/мл (Рис.1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что IL-6 играет важную роль в адаптивном иммунном ответе и функционирует как посредник для уведомления «сбой» не только на локальном, но и на системном уровне. Мы можем предположить, что IL-6 идентифицирует поздние стадии воспаления или что повышенные уровни цитокина связаны с чрезмерными воспалительными процессами.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17, IL-17) относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих этапах иммунного ответа. Он стимулирует продукцию хемокинов и, как следствие,

стимулирует миграцию нейтрофилов к месту воспаления. Одним из важнейших биологических эффектов IL-17, является его способность к продукции многих цитокинов и хемокинов, обладающих плеiotропным действием на разные клетки - IL-8, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1, а также простагландин E2 (ПГЕ-2). ИЛ-17 выполняет важную физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. IL-17 синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. Семейство провоспалительных цитокинов IL-17 (IL-17A-F) играет многогранную роль в воспалении, аутоиммунитете и защите хозяина [10, p.888-98].

Изучение концентрации IL-17A установило достоверно максимальные значения в группе женщин с НГЭ со средним показателем  $59,8 \pm 2,04$  пг/мл с диапазоном индивидуальных значений от 34 до 89 пг/мл, что в 5,5 раза выше контрольных данных  $10,8 \pm 0,61$  пг/мл ( $P < 0,01$ ). Также было установлено, что концентрации IL-17A установило достоверно максимальные значения в подгруппе мужчин с ВРК со средним показателем  $51,7 \pm 3,79$  пг/мл с диапазоном индивидуальных значений от 17 до 81 пг/мл, что в 4,1 раза выше контрольных данных ( $P < 0,001$ ) по сравнению с нормой (Рис.2.).

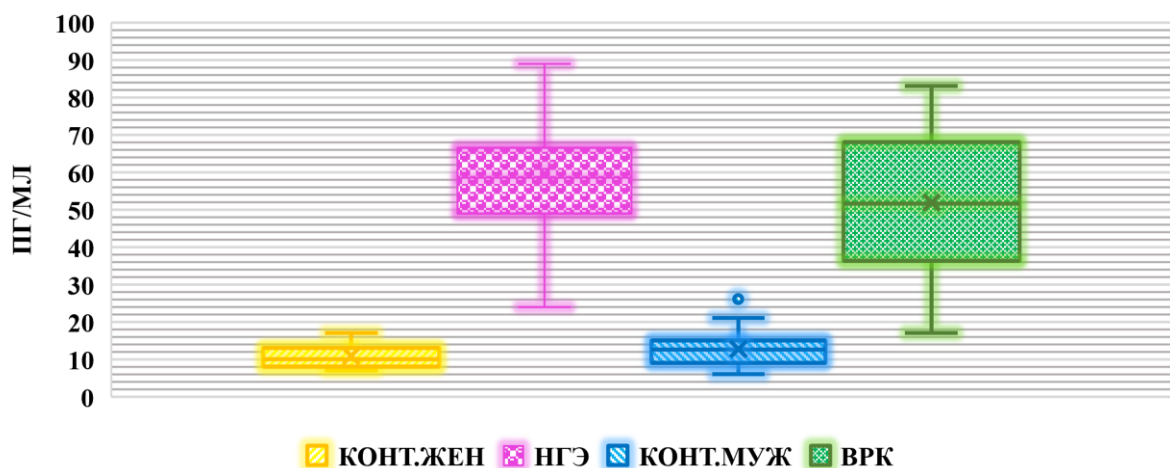


Рисунок. 2. Содержание сывороточного IL-17A в группах женщин и мужчин.

Так как своим классическим механизмом, IL-17 запускает обширную тканевую реакцию, приводящую к миграции нейтрофилов в зону воспаления, мы предполагаем, что согласно гипотезе формирования или образования эндометриодных гетеротопий и очагов активного воспаления в подгруппах с бесплодием женского генеза, в нашем случае в зону сформировавшегося очага воспаления произошла

миграция и других иммунокомпетентных клеток, которые также могут экспрессировать синтез данного медиатора. Также полученные нами результаты, которые свидетельствуют о том, что при варикоцеле с последующим нарушением сперматогенеза, когда наблюдается повышение уровня IL-17A не только в сыворотке, но и в семенной жидкости согласуются с данными литературы и предполагает использовать данный

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

цитокин, как один из маркеров репродуктивного нарушения.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами/моноцитами во время острого воспаления, и отвечает за широкий спектр сигнальных событий внутри клеток, приводящих к некрозу или апоптозу. TNF $\alpha$  выявляют в кровотоке раньше других провоспалительных цитокинов — уже через 20–30 мин после индукции воспаления, что связано со «сбрасыванием» клетками мембранной формы молекулы, а возможно также с выбросом TNF $\alpha$  в составе содержимого гранул. Данный медиатор иммунного ответа важен для устойчивости к инфекциям и опухолям [6, с.552].

Как видно на рис. 3, анализ уровня TNF- $\alpha$  выявил также достоверно относительно высокие показатели во всех подгруппах infertильных женщин. Так было установлено, что в группе женщин с НГЭ экспрессия TNF- $\alpha$  увеличилась в 2,5 раза ( $P < 0,001$ ), индивидуальный размах которых составил от 24 до 70 пг/мл (с НГЭ -  $59,4 \pm 2,58$  пг/мл против КЖ  $23,7 \pm 0,8$  пг/мл). Повышенные значения в 3,5 раза ( $P < 0,001$ ), диапазон которых составил от 40 до 147 пг/мл, были зафиксированы в подгруппе с бесплодием мужского генеза ассоциированным с варикоцеле по сравнению с показателями фертильных лиц контрольной группы (с ВРК -  $97,5 \pm 4,79$  пг/мл против КМ -  $27,6 \pm 1,1$  пг/мл) (Рис.3).

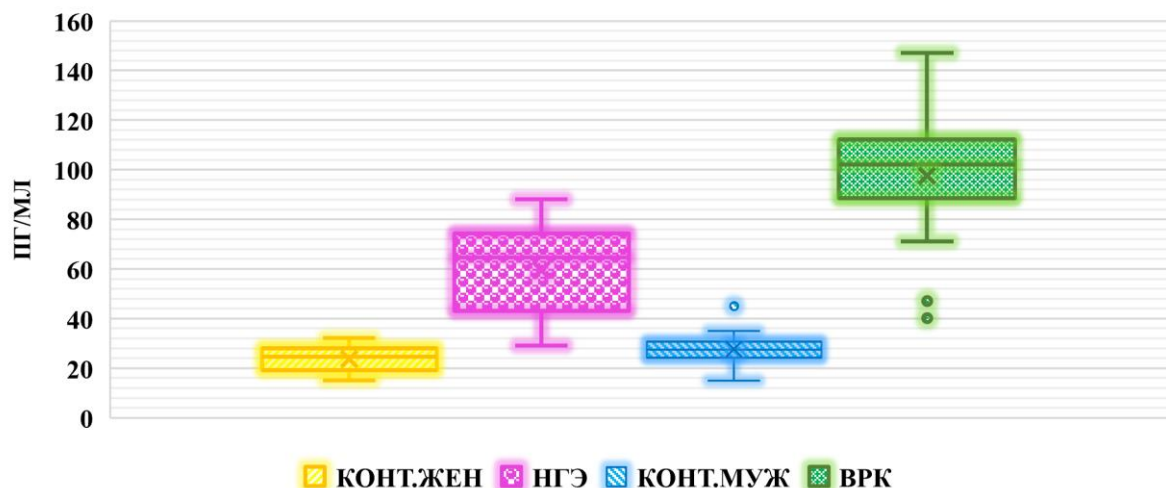


Рис.3. Сывороточная концентрация TNF- $\alpha$  в группах женщин и мужчин

Непреренно нужно учесть, что повышенный уровень TNF- $\alpha$  в крови коррелирует с тяжестью проявлений хронических заболеваний и как показывает практика, повышенные уровни изученных цитокинов по отношению к средним значениям, могут быть прогностическим критерием перехода средней тяжести заболевания в тяжелую [11, р.962-6].

Интерлейкин 10 (ИЛ-10, IL-10) представляет собой мощный противовоспалительный цитокин, который играет решающую и часто существенную роль в предотвращении воспалительных и

аутоиммунных патологий [12, р.263-74]. Ключевой противовоспалительный фактор, который ингибирует продукцию TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Основными источниками IL-10 являются Т-хелперные клетки, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, однако множество типов иммунных эффекторных клеток способны продуцировать IL-10 в определенных контекстах, включая В-клетки, цитотоксические Т-клетки, НК-клетки, тучные клетки, клетки и гранулоциты, такие как нейтрофилы и эозинофилы [13, р.343-57].

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	ПИИЦ (Russia) = 3.939	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 8.771	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

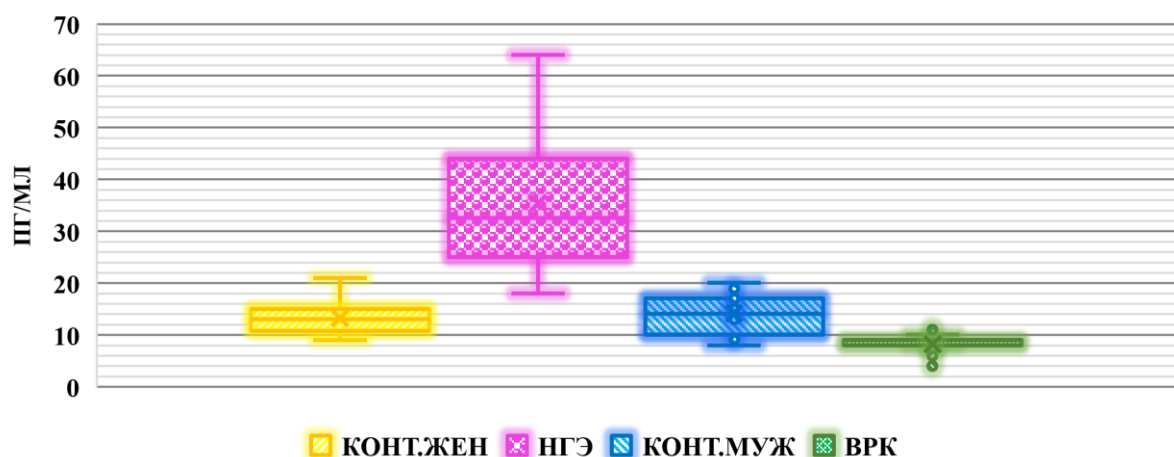


Рисунок.4. Сывороточный уровень IL-10 в группах женщин и мужчин

Оценка содержания IL-10 на рис. 4., в подгруппе с бесплодием женского генеза выявила, что синтез изученного медиатора был повышен почти в 2,7 раз. Так уровень противовоспалительного цитокина в подгруппе инфертильных женщин с НГЭ в среднем составил  $35,3 \pm 1,71$  пг/мл при том, что в группе фертильных женщин уровень IL-10 в среднем составил  $13,2 \pm 0,59$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Однако в подгруппе мужчин с ВРК этот показатель составил в среднем  $8,1 \pm 0,35$  ( $P < 0,001$ ), синтез которого уменьшился на 38,6%, тогда как в группе фертильных мужчин данный показатель составил  $14,1 \pm 0,69$  пг/мл (Рис.4.).

Согласно многолетним исследованиям ряда за рубежных авторов, дефицит или аберрантная экспрессия IL-10 может не только усилить воспалительный ответ на патогенное воздействие, но также может привести к развитию воспалительных и ряда аутоиммунных заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что цитокины могут быть вовлечены в снижение как мужской, так и женской фертильности. Воспалительные процессы, в том числе и затяжные и хронические, приводят к высвобождению про- и противовоспалительных цитокинов, скорее всего, иммунокомпетентными клетками лимфоцитарно-макрофагального происхождения. Цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-17A и IL-10, могут влиять репродуктивную систему, посредством прямого или косвенного воздействия, что приводит к снижению фертильности. Полученные данные являются отражением дисбаланса Th1/Th2/Th17 продукции цитокинов на системном уровне, в частности репродуктивной системы, где требуется тонкий баланс между про- и противовоспалительными реакциями, который был нарушен у лиц в нашем исследовании.

## References:

1. Adamjan, L.V., Kulakov, V.I., & Andreeva, E.N. (2006). *Jendometriozy*. (p.411). Moscow: Medicina.
2. Esina, E.V., Logina, N.Jy., & Aljautdina, O.S. (2013). Rol' immunnyh vzaimodejstvij v razvitii besplodija: obzor literatury. *Russkij medicinskij zhurnal*, - №1, p. 44.
3. Ishhenko, A.I., & Kudrina, E.A. (2008). *Jendometrioz: diagnostika i lechenie*. (p.176). Moscow: MIA.
4. Ketlinskij, S.A., & Simbircev, A.S. (2008). *Citokiny*, (p.552). - St.Pb.: Foliant.
5. Sharfi, Jy.N. (2013). Citokiny i faktory rosta kak markery implantacionnoj sposobnosti jendometrija v ciklah jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija. *Zhurnal Akusherstva i zhenskikh boleznej*, - T.62, № 4 (2013) DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62488-96>
6. Jarilin, A.A. (2010). *Osnovy immunologii*. (p.750). Moscow: GJeOTAR-Media.
7. Sarkar, O., Bahrainwala, J., Chandrasekaran, S., Kothari, S., Mathur, P.P., & Agarwal, A. (2011). Impact of inflammation on male fertility. *Front*

<b>Impact Factor:</b>	<b>ISRA (India) = 6.317</b>	<b>SIS (USA) = 0.912</b>	<b>ICV (Poland) = 6.630</b>
	<b>ISI (Dubai, UAE) = 1.582</b>	<b>PIIHQ (Russia) = 3.939</b>	<b>PIF (India) = 1.940</b>
	<b>GIF (Australia) = 0.564</b>	<b>ESJI (KZ) = 8.771</b>	<b>IBI (India) = 4.260</b>
	<b>JIF = 1.500</b>	<b>SJIF (Morocco) = 7.184</b>	<b>OAJI (USA) = 0.350</b>

---

- Biosci* (Elite Ed).2011 Jan 1;3:89-95. doi: 10.2741/e223.
8. Mauer, J., Denson, J. L., & Bruning, J. C. (2015). Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.*, 36, 92-101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008.
  9. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta* 1813, 878-888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
  10. Miossec, P., Korn, T., & Kuchroo, K.V. (2009). Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009 Aug 27, 361(9):888-98. PMID: 19710487. DOI: 10.1056/NEJMra0707449.
  11. Zalata, A., Atwa, A., El-Naser Badawy, A., Aziz, A., El-Baz, R., Elhanbly, S., et al. (2013). Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism relationship to seminal variables in infertile men. *Urology*, 81:962-6.
  12. Kuhn, R., Lohler, J., Rennick, D., Rajewsky, K., & Muller, W. (1993). Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 75: 263-74. [PubMed] [Google Scholar].
  13. Maynard, C.L. (2009). Contrasting roles for all-trans retinoic acid in TGF- $\beta$ -mediated induction of Foxp3 and Il10 genes in developing regulatory T cells. *J Exp Med.*, 206: 343-57. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].