

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПОДРОСТКОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ

Пичугова С.В., Лагерёва Ю.Г., Бейкин Я.Б.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

ГАОУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Варикоцеле — это варикозное расширение вен лозовидного сплетения яичка, рассматривается как частный случай флебопатии. При варикоцеле происходит нарушение венозного оттока по левой почечной вене из вен лозовидного сплетения яичка, повышение гидростатического давления приводит к несостоятельности тонуса стенки яичковой вены, развивается клапанная венозная недостаточность и дилатация венозной системы. Вазодилатация требует целостности эндотелиального слоя, а его повреждение в результате гидродинамического стресса является пусковым механизмом развития воспалительной реакции и продукции цитокинов. Провоспалительные цитокины оказывают выраженное повреждающее действие на эндотелиальные клетки, приводя к формированию эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления. Ангиогенез является важной характеристикой воспалительных заболеваний. И контролирующие его механизмы, и воспаление используют многие общие факторы, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α . Цель исследования — определить динамику уровня про- и противовоспалительных цитокинов, VEGF в сыворотке крови у подростков с левосторонним варикоцеле для оценки выраженности воспалительной реакции сосудов лозовидного сплетения, прогноза ангиогенеза и ремоделирования вен яичка.

Обследовано 100 подростков с левосторонним варикоцеле II-III степени и 30 подростков без варикоцеле, составивших группу сравнения. Всем подросткам за период от 14 до 17 лет с периодичностью раз в год выполнено определение уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF в сыворотке крови, а также в зависимости от степени варикоцеле, давности выполнения варикоцелэктомии.

Выявлены статистически значимо более высокие уровни провоспалительных цитокинов в разные возрастные периоды у подростков с варикоцеле, а также повышение противовоспалительных цитокинов, что может свидетельствовать о воспалительном процессе в венах яичка при варикоцеле. Установлены более высокие уровни провоспалительных цитокинов у пациентов при III степени по сравнению с пациентами с II степенью, но без статистически значимых различий. У подростков до проведения варикоцелэктомии определены значимо более высокие уровни цитокинов, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде. На основании данных результатов можно предположить, что при флебопатии до оперативной коррекции сохраняется воспалительный процесс, а адаптация к измененному кровотоку после операции не требует времени. Значения VEGF сохраняются прибли-

Адрес для переписки:

Пичугова Светлана Владимировна
ГАОУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический
центр город Екатеринбург»
620144, Россия, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78в.
Тел.: 8 (905) 802-15-39.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Address for correspondence:

Svetlana V. Pichugova
Yekaterinburg Regional Clinical and Diagnostic Center
78v March 8 St
Yekaterinburg
620144 Russian Federation
Phone: +7 (905) 802-15-39.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Образец цитирования:

С.В. Пичугова, Ю.Г. Лагерёва, Я.Б. Бейкин «Динамика
показателей цитокинового статуса сыворотки
крови у подростков с варикоцеле» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 111-126.
doi: 10.15789/1563-0625-DOC-2563

© Пичугова С.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.V. Pichugova, Yu.G. Lagereva, Ya.B. Beikin "Dynamics of
cytokine status of blood serum in adolescents with varicocele",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2023, Vol. 25, no. 1, pp. 111-126.
doi: 10.15789/1563-0625-DOC-2563

© Pichugova S.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DOC-2563

зительно одинаковыми на протяжении всего исследования и, возможно, изменения стенки сосудов обусловлены воспалительным процессом, а не активацией ангиогенеза.

При варикоцеле наблюдается воспалительный статус в измененном венозном сплетении яичка, более выраженный при III степени варикоцеле и обусловленный более поздней хирургической коррекцией.

Ключевые слова: варикоцеле, подростки, эндотелиальная дисфункция, воспаление, цитокины

DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS OF BLOOD SERUM IN ADOLESCENTS WITH VARICOCELE

Pichugova S.V., Lagereva Yu.G., Beikin Ya.B.

*Institute of immunology and Physiology Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation
Yekaterinburg Regional Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation*

Abstract. Varicocele is a varicose dilation of pampiniform plexus veins in testicular gland, considered a special case of phlebopathy. With varicocele, there is impaired venous outflow *via* the left renal vein from the veins of testicular pampiniform plexus. Increased hydrostatic pressure leads to failure of the wall tone of the testicular vein, valvular venous insufficiency with dilation of the local venous system. Vasodilation requires integrity of endothelial layer, and its damage resulting from hydrodynamic stress is a trigger for development of an inflammatory response and production of cytokines. Pro-inflammatory cytokines have a pronounced damaging effect on endothelial cells, leading to endothelial dysfunction and chronic inflammation. Angiogenesis is an important characteristic of inflammatory disorders. Both inflammation and its controlling mechanisms employ many common factors, including IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α . The purposes of our study were: to determine the dynamics of the pro- and anti-inflammatory cytokine levels, and VEGF contents in blood serum of adolescents with left-sided varicocele in order to assess the severity of inflammatory reaction of the vessels in the pampiniform plexus as well as prognosis of angiogenesis and remodeling of the testicular veins. We examined 100 adolescents with left-sided varicocele II-III degree and 30 adolescents without varicocele, who made up the comparison group. All adolescents (14 to 17 years old) underwent determination of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF levels in blood serum at a frequency of 1 year, depending on the degree of varicocele, terms after varicocelectomy.

Statistically higher levels of pro-inflammatory cytokines were found over different age periods in adolescents with varicocele, as well as increased levels of anti-inflammatory cytokines, which may suggest an inflammatory process in testicular veins associated with varicocele. Higher levels of pro-inflammatory cytokines were found in patients with grade III varicocele compared with patients with grade II condition, but without statistically significant differences. In adolescents prior to varicocelectomy, significantly higher levels of cytokines were determined, which persisted over the postoperative period. Based on these results, one may assume that, in phlebopathy, the inflammatory process persists until surgical correction, and adaptation to the changed blood flow after surgery does not take time. VEGF values remain approximately similar over the observation period, and, probably, the changes of the vessel walls occur due to inflammatory process, and not to activation of angiogenesis

In varicocele disorder, an inflammatory status is observed in the altered testicular venous plexus, being more pronounced in grade III varicocele and affected by subsequent surgical correction.

Keywords: varicocele, adolescents, endothelial dysfunction, inflammation, cytokines

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ
УрО РАН (тема № 122020900136-4).

Введение

На протяжении последних нескольких десятилетий в Российской Федерации складыва-

ется крайне неблагоприятная демографическая ситуация, характеризующаяся неуклонным нарастанием количества бесплодных пар, в которых нарушение фертильности диагностируется у мужчин. Одной из наиболее распространенных причин мужского бесплодия, выявляемых

в детском и подростковом возрасте, является варикоцеле [1, 22]. Резкое увеличение заболеваемости варикоцеле именно в период полового созревания связывают с ускоренным ростом в целом и увеличением объема кровотока во время роста яичек [1, 5]. Варикоцеле — это варикозное расширение вен лозовидного сплетения яичка, рассматривается как частный случай флебопатии [32]. В более чем 90% случаев варикоцеле является левосторонним, что напрямую связано с анатомической особенностью строения венозной системы, поскольку правая яичковая вена непосредственно впадает в нижнюю полую вену, в то время как левая яичковая вена под прямым углом впадает в левую почечную вену, где она подвергается сдавлению между верхней брыжеечной артерией и аортой (синдром аорто-мезентериального сдавления или nutcracker syndrome) [1, 3]. В формировании варикоцеле, помимо анатомической особенности венозной системы яичек, не исключается и участие врожденной неполноценности яичковых вен ввиду их сложного формирования в эмбриогенезе, а также возможной дисплазии соединительной ткани в стенке сосудов [5]. Патогенез венозных заболеваний сложен и недостаточно изучен [4, 32]. В случае варикоцеле, вероятнее всего, происходит нарушение венозного оттока по левой почечной вене, повышение гидростатического давления приводит к несостоятельности тонуса стенки яичковой вены, поскольку гладкомышечный слой вен и венул тоньше и менее организован, чем у артерий и артериол, что приводит к меньшей жесткости стенки вены и ее неспособности поддерживать возросший объем крови, развивается клапанная венозная недостаточность и дилатация венозной системы [2, 5, 17, 32]. Вазодилатация требует целостности эндотелиального слоя, а его повреждение в результате гидродинамического стресса является пусковым механизмом развития воспалительной реакции и продукции цитокинов [6, 21, 30].

К важнейшим функциям эндотелия относятся поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза. Эндотелиальные клетки вовлечены во многие важные физиологические процессы, включая обмен молекулами, контроль вазомоторного тонуса и проницаемости, экстравазацию клеток крови, поддержания гомеостаза тканей и органов за счет синтеза и секреции большого количества биологически активных веществ, в том числе цитокинов, которые действуют как ангиокрины [7, 14, 17, 25, 26, 29]. Существует два варианта секреции эндотелием

биологически активных веществ — базальная (постоянная) и стимулированная, когда выделение этих веществ происходит в ответ на стимуляцию или повреждение эндотелиоцитов [4, 7]. Увеличение секреции и продукции цитокинов эндотелиальными клетками и формирование их провоспалительного состояния наблюдается при изменении скорости кровотока в условиях дистальной ортостатической флебогипертензии, сопровождающейся высоким венозным давлением, гемодинамическим стрессом и гипоксией и приводящей в конечном итоге к альтерации эндотелиоцитов [4, 6, 7, 14, 30, 32].

Кроме того, повреждение эндотелия способствует обнажению коллагена, адгезии лейкоцитов, активированию макрофагов и их экстравазации, что приводит к активной продукции цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α этими клетками [2, 6, 20, 25, 28, 30]. Провоспалительные цитокины оказывают выраженное повреждающее действие на эндотелиальные клетки, приводя к формированию эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления [2, 16, 21, 28, 30, 33, 35].

Хроническое воспаление в свою очередь усиливает функцию эндотелиальных и тканевых клеток, способствует увеличению секреции провоспалительных цитокинов, активации лейкоцитов и макрофагов, разрушению внеклеточного коллагенового матрикса, активации протеолитических ферментов, формированию фиброза, миогенной модификации сосуда с последующей дилатацией [9, 10, 25, 30]. Феномен ремоделирования сосудов заключается в бесконтрольной пролиферации гладких мышечных клеток, эластических волокон сосудистой стенки, приводит к удлинению, извитости сосуда и представляет адаптивную реакцию на регионарную гипертензию и гипоксию, и ведущую роль в этом процессе играет эндотелиальная дисфункция [4, 7, 14]. Ангиогенез является важной характеристикой воспалительных заболеваний и механизмы, контролирующие ангиогенез и воспаление, используют многие общие факторы, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , которые могут вызывать как воспалительную, так и ангиогенную активность [25]. Также при эндотелиальной дисфункции было отмечено увеличение продукции VEGF — сосудистого фактора роста, который совместно с цитокинами может способствовать венозной мальформации и ангиогенезу за счет стимуляции пролиферации гладких мышечных клеток, ремоделированию существующих и образованию новых сосудов [2, 14, 25, 32].

Проявление признаков воспаления обусловлено действием провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α и противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10, баланс между которыми жестко регулируется [12, 13, 14, 30]. И хотя цитокины действуют преимущественно местно и кратковременно, избыточность системы цитокинов проявляется в том, что каждый тип клеток способен продуцировать несколько цитокинов и каждый цитокин может секретироваться различными клетками, а измерение содержания цитокинов в сыворотке крови представляет одну из потенциальных возможностей оценки воспалительной реакции [12].

Цель исследования — определить динамику уровня про- и противовоспалительных цитокинов, VEGF в сыворотке крови у подростков с левосторонним варикоцеле для оценки выраженности воспалительной реакции сосудов лозовидного сплетения, прогноза ангиогенеза и ремоделирования вен яичка.

Материалы и методы

Обследовано 100 подростков с левосторонним варикоцеле II-III степени и 30 подростков без варикоцеле, составивших группу сравнения. Всем подросткам за период от 14 до 17 лет с периодичностью один раз в год выполнено определение уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF в сыворотке крови. Все обследуемые и их законные представители дали письменное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии включения: наличие левостороннего варикоцеле у подростков основной группы, отсутствие варикоцеле у подростков группы сравнения.

Критерии исключения: наличие острых или обострение хронических локальных или системных воспалительных процессов.

Пациенты были разделены по степени варикоцеле на две группы по 49 и 51 человек с II и III степенью соответственно.

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови до оперативного вмешательства с последующей хирургической коррекцией варикоцеле и динамическим наблюдением было выполнено 46 пациентам. У остальных 54 подростков варикоцелэктомия была выполнена за 1-2 года на момент начала обследования.

Определение уровня цитокинов проводили с помощью наборов «Вектор-Бест» (Россия), предназначенных для количественного определения

уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF методом ИФА. Исследование выполнено на анализаторе Model 680 (BioRad, США).

Статистический анализ результатов исследований проведен с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с предварительной оценкой нормальности распределения с помощью критерия χ^2 . Количественные показатели ($M \pm SD$) представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Коэффициент Стьюдента (t) применялся для оценки достоверности различий между признаками с нормальным распределением. При уровне $p < 0,05$ различия результатов считали статистически значимыми.

Результаты

При сопоставлении показателей уровней цитокинов в сыворотке крови в динамике за период с 14 до 17 лет у подростков с варикоцеле и подростков группы сравнения были получены следующие результаты (табл. 1).

При сопоставлении полученных данных было установлено, что в возрасте 14 лет у подростков с варикоцеле статистически более высокие уровни IL-6 и IL-8.

При оценке полученных результатов в возрасте 15 лет у подростков с варикоцеле наблюдался более высокий уровень всех определяемых цитокинов, но статистически значимое повышение выявлено для IL-8, IL-10 и TNF α . Отмечено, что уровень TNF α у подростков с варикоцеле в 15 лет не стал выше по сравнению с аналогичным показателем в 14 лет, а статистически значимую разницу обеспечило снижение уровня этого показателя у подростков группы сравнения в 15 лет.

В возрасте 16 лет также прослеживается повышенный уровень всех определяемых цитокинов в основной группе, но статистически значимое увеличение выявлено для IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10 по сравнению с группой пациентов без варикоцеле.

В основной группе на завершающем этапе обследования в возрасте 17 лет также выявлены более высокие уровни всех цитокинов относительно группы сравнения, но статистически значимых различий не установлено, в том числе из-за значительных индивидуальных колебаний показателей.

Выполнено сравнение показателей уровней цитокинов у подростков разного возраста в каждой из обследуемых групп, но статистически зна-

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ ЗА ПЕРИОД 14-17 ЛЕТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

TABLE 1. LEVELS OF CYTOKINES IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP AND THE COMPARISON GROUP FOR A PERIOD OF 14-17 YEARS IN BLOOD SERUM

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele) n = 100	Группа сравнения Comparison group n = 30
14 лет / 14 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,47±0,96	0,26±0,46
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,38±0,98	0,64±0,98
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,58±1,49*	0,11±0,42*
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	17,60±25,22*	8,27±5,50*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8,38±8,76	8,79±7,20
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	7,74±9,48	5,66±5,19
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	210,68±140,57	219,91±146,14
15 лет / 15 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,26±0,56	0,17±0,37
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,67±2,24	0,27±0,51**
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,43±1,06	0,16±0,61
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	16,20±24,32*	7,78±4,07*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	9,87±12,82*	6,61±4,66*
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	7,72±10,15*	4,96±5,12*
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	203,78±136,96	199,51±139,36
16 лет / 16 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,27±0,56*	0,07±0,15*
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,94±2,25	0,80±0,93**
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,39±1,02*	0,07±0,16*
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	16,90±23,80*	7,20±4,75*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	10,28±14,02*	6,49±7,16*
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	8,10±13,81	5,26±5,14

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele) n = 100	Группа сравнения Comparison group n = 30
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	202,40±127,60	200,12±145,46
17 лет / 17 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,19±0,40	0,18±0,42
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	1,12±2,83	0,94±1,08
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,43±1,21	0,22±0,48
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	14,04±19,25	9,85±11,86
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	9,48±15,79	9,67±13,01
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	11,30±52,60	4,81±8,73
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	211,97±150,94	216,74±154,79

Примечание. * – статистически значимые различия показателей между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия показателей между группами разной возрастной категории основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$).

Note. *, statistically significant differences in indicators between the main group and the comparison group ($p < 0.05$); **, statistically significant differences in indicators between groups of different age categories of the main group and the comparison group ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ И ПОДРОСТКОВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

TABLE 2. FREQUENCY OF OCCURRENCE OF AN INCREASE IN THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH VARICOCELE AND ADOLESCENTS IN THE COMPARISON GROUP

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele) n = 100	Группа сравнения Comparison group n = 30
14 лет / 14 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	–	–
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	3 (3%)	–
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	–	–
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	44 (44%)*	6 (20%)*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	7 (7%)*	9 (30%)*
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	31 (31%)	5 (16,6%)
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	1 (1%)	–

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

15 лет / 15 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	–	–
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	5 (5%)*	–*
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	–	–
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	45 (45%)*	5 (16,6%)*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	10 (10)*	–
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	36 (36%)*	5 (16,6%)*
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	–	–
16 лет / 16 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	–	–
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	10 (10%)*	–*
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	–	–
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	40 (40%)*	4 (13,3%)*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8 (8%)	1 (3,%)
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	32 (32%)	5 (16,6%)
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	–	–
17 лет / 17 years		
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	–	–
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	6 (6%)*	–*
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	–	–
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	38 (38%)*	3 (10%)*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	6 (6%)	4 (13,3%)
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	39 (39%)*	3 (10%)*
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	–	–

Примечание. * – статистически значимые различия показателей между основной группой и группой сравнения (p < 0,05).

Note. *, statistically significant differences in indicators between the main group and the comparison group (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПРИ II И III СТЕПЕНИ ВАРИКОЦЕЛЕ ЗА ПЕРИОД 14-17 ЛЕТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

TABLE 3. LEVEL OF CYTOKINES IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP WITH II AND III DEGREES OF VARICOCELE FOR A PERIOD OF 14-17 YEARS IN THE BLOOD SERUM

Показатель Indicator	Основная группа, II степень варикоцеле Main group, II degree varicocele n = 49	Основная группа, III степень варикоцеле Main group, III degree varicocele n = 51	Группа сравнения Comparison group n = 30
14 лет / 14 years			
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,55±1,13	0,39±0,78	0,26±0,44
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,27±0,98	0,49±1,16	0,64±0,98
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,59±1,49**	0,57±1,51**	0,11±0,42**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	17,83±25,32**	17,37±25,38**	8,27±5,50**
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8,61±7,68	8,15±9,76	8,79±7,20
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	7,51±9,28	7,96±9,77	5,66±5,19
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	207,97±140,57	213,28±141,55	219,91±146,14
15 лет / 15 years			
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,29±0,57	0,23±0,55	0,17±0,37
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,40±1,49	0,93±2,77	0,27±0,51
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,24±0,53	0,60±1,38**	0,16±0,61**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	14,04±17,37**	18,28±29,57**	7,78±4,07**
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	7,92±7,27	11,74±16,35**	6,61±4,66**
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	6,34±6,20	9,04±12,76**	4,96±5,12**
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	209,31±140,88	198,47±134,27	199, 51±139,36
16 лет / 16 years			
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,30±0,55**	0,25±0,57**	0,07±0,15**
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,51±1,29	1,35±3,15	0,80±0,93
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,28±0,81	0,49±1,18**	0,07±0,16**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	12,69±15,70**	20,94±29,17**	7,20±4,75**
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8,47±8,35	12,02±17,77	6,49±7,16
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	6,09±5,78	10,03±18,38	5,26±5,14

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Показатель Indicator	Основная группа, II степень варикоцеле Main group, II degree varicocele n = 49	Основная группа, III степень варикоцеле Main group, III degree varicocele n = 51	Группа сравнения Comparison group n = 30
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	209,12±131,25	195,95±124,95	200,12±145,46
17 лет / 17 years			
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,22±0,42	0,15±0,39	0,18±0,42
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,47±0,94*	1,74±3,77*	0,94±1,08
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,24±0,89	0,61±1,44	0,22±0,48
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	11,69±12,93	16,29±23,73	9,85±11,86
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8,08±8,38	10,81±20,55	9,67±13,01
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	5,33±4,96	17,04±73,39	4,81±8,73
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	214,88±138,73	209,17±163,14	216±1,54

Примечание. * – статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле и группой сравнения ($p < 0,05$).

Note. *, statistically significant differences in indicators between groups with grade II and III varicocele ($p < 0.05$); **, statistically significant differences in indicators between groups with II and III degrees of varicocele and the comparison group ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 4. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ
ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ ЗА ПЕРИОД 14-17 ЛЕТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

TABLE 4. LEVEL OF CYTOKINES IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP DEPENDING ON THE TIMING OF VARICOCELECTOMY
FOR A PERIOD OF 14-17 YEARS IN THE BLOOD SERUM

Показатель Indicator	Основная группа «до операции» Main group "before surgery" n = 46	Основная группа «после операции» Main group "after surgery" n = 54	Группа сравнения Comparison group n = 30
14 лет / 14 years			
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	0,72±1,31*, **	0,25±0,41*	0,26±0,46**
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,53±1,26	0,26±0,64	0,64±0,98
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,78±1,57**	0,41±1,42	0,11±0,42**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	23,92±29,99*, **	12,21±18,98*	8,27±5,50**
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8,76±10,10	8,05±7,51	8,79±7,20
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	9,90±10,59*, **	5,91±8,08*	5,66±5,19**
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	231,42±144,91	193,00±135,60	219,91±146,14

Таблица 4 (окончание)
Table 4 (continued)

Показатель Indicator	Основная группа «до операции» Main group "before surgery" n = 46	Основная группа «после операции» Main group "after surgery" n = 54	Группа сравнения Comparison group n = 30
15 лет / 15 years			
IL-1β, пг/мл IL-1 β , pg/mL	0,36 $\pm$ 0,71	0,18 $\pm$ 0,37	0,17 $\pm$ 0,37
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	1,02 $\pm$ 3,15	0,37 $\pm$ 0,89	0,27 $\pm$ 0,51
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,70 $\pm$ 1,44*. **	0,19 $\pm$ 1,47*	0,16 $\pm$ 0,61**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	23,70 $\pm$ 34,14*. **	9,82 $\pm$ 4,95*. **	7,78 $\pm$ 4,07**
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	10,06 $\pm$ 13,31	9,70 $\pm$ 12,51	6,61 $\pm$ 4,66
TNFα, пг/мл TNF α , pg/mL	9,53 $\pm$ 8,55**	6,18 $\pm$ 11,18	4,96 $\pm$ 5,12**
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	218,97 $\pm$ 144,49	190,84 $\pm$ 130,15	199,51 $\pm$ 139,36
16 лет / 16 years			
IL-1β, пг/мл IL-1 β , pg/mL	0,36 $\pm$ 0,69**	0,20 $\pm$ 0,40	0,07 $\pm$ 0,15**
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	1,35 $\pm$ 3,22	0,59 $\pm$ 1,45	0,80 $\pm$ 0,93
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,67 $\pm$ 1,42*. **	0,15 $\pm$ 0,29*	0,07 $\pm$ 0,16**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	25,42 $\pm$ 32,77*. **	9,64 $\pm$ 5,47*	7,20 $\pm$ 4,75**
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	9,60 $\pm$ 11,22	10,86 $\pm$ 16,11	6,94 $\pm$ 7,16
TNFα, пг/мл TNF α , pg/mL	9,43 $\pm$ 8,03**	6,97 $\pm$ 17,29	5,26 $\pm$ 5,14**
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	219,43 $\pm$ 134,01	187,89 $\pm$ 121,24	200,12 $\pm$ 145,46
17 лет / 17 years			
IL-1β, пг/мл IL-1 β , pg/mL	0,23 $\pm$ 0,45	0,17 $\pm$ 0,37	0,18 $\pm$ 0,42
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,94 $\pm$ 2,13	1,26 $\pm$ 3,32	0,94 $\pm$ 1,08
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,58 $\pm$ 1,35**	0,32 $\pm$ 1,07	0,22 $\pm$ 0,48**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	19,35 $\pm$ 26,28*	9,65 $\pm$ 5,80*	9,85 $\pm$ 11,86
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	7,32 $\pm$ 7,16	11,46 $\pm$ 20,32	9,67 $\pm$ 13,01
TNFα, пг/мл TNF α , pg/mL	8,14 $\pm$ 6,77	14,08 $\pm$ 71,49	4,81 $\pm$ 8,73
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	225,03 $\pm$ 138,73	201,27 $\pm$ 133,89	216 $\pm$ 154,79

Примечание. * – статистически значимые различия показателей между группами «до операции» и «после операции» у подростков с варикоцеле ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия показателей между группами «до операции» и «после операции» у подростков с варикоцеле и подростков группы сравнения ($p < 0,05$).

Note. *, statistically significant differences between the groups "before surgery" and "after surgery" in adolescents with varicocele ($p < 0.05$); **, statistically significant differences in indicators between the groups "before surgery" and "after surgery" in adolescents with varicocele and adolescents in the comparison group ($p < 0.05$).

чимые различия выявлены только для IL-4 у подростков в возрасте 14 и 15 лет в группе сравнения.

Было проанализировано, насколько часто встречается превышение максимального значения уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов группы сравнения для подростков обеих групп. Данные приведены в таблице 2.

У подростков с варикоцеле статистически значимо более часто выявлены случаи повышения уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α и противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10.

Дальнейший этап работы заключался в сопоставлении показателей уровней цитокинов в зависимости от степени варикоцеле, результаты представлены в таблице 3.

Только в возрасте 17 лет при III степени варикоцеле зафиксировано статистически значимое повышение уровня IL-4 по сравнению с группой с II степенью варикоцеле.

Статистически значимые различия выявлены между группами с II и III степенью варикоцеле и группой сравнения в уровнях IL-6 и IL-8 в 14 лет, IL-8 в 15 лет и IL-1 β и IL-8 в 16 лет. В остальных случаях статистически значимо более высокие уровни IL-6, IL-10 и TNF α установлены у пациентов из группы с III степенью варикоцеле в возрасте 16 лет по сравнению с аналогичными показателями у подростков из группы сравнения.

В возрасте 14 лет установлены статистически значимые различия в уровне IL-6 и IL-8 между II и III степенью варикоцеле и группой сравнения, при этом между разными степенями варикоцеле статистически значимых различий не установлено. Таким образом, в общей группе варикоцеле, высокий уровень указанных цитокинов в равной степени обеспечен пациентами как II, так и III степени варикоцеле.

У пациентов 15 лет при варикоцеле обеих групп статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения зафиксированы только для IL-8, а для IL-6, IL-10 и TNF α статистически значимые различия обнаружены только между пациентами с III степенью варикоцеле и пациентами группы сравнения.

В возрастном периоде 16 лет статистически значимые различия установлены для цитокинов IL-1 β и IL-8 между пациентами с варикоцеле обеих групп и группой сравнения, а для IL-6 значимые результаты выявлены для пациентов с группой сравнения и варикоцеле III степени.

При сопоставлении данных пациентов обеих групп с варикоцеле и группы сравнения в воз-

расте 17 лет статистически значимых различий в уровнях цитокинов не установлено.

Таким образом, в общей группе варикоцеле, высокий уровень цитокинов IL-6 и IL-8 в 14 лет, IL-8 в 15 лет и IL-1 β и IL-8 в 16 лет равной степени обеспечен пациентами как II, так и III степени варикоцеле. В то же время высокий уровень IL-6, IL-10, TNF α в 15 лет и IL-6 в 16 лет в общей группе варикоцеле обусловлен пациентами с III степенью варикоцеле.

На заключительном этапе исследования было проведено сопоставление уровня цитокинов в зависимости от давности варикоцелэктомии. У части пациентов определение уровня цитокинов в крови было начато до оперативной коррекции (группа «до операции»), а у других пациентов хирургическое лечение варикоцеле было выполнено за 1-2 года до начала исследования (группа «после операции»). Результаты приведены в таблице 4.

Из полученных данных видно, что у подростков, которым на момент обследования еще не проводилось хирургическое лечение варикоцеле, статистически значимое повышение выявлено для провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 и TNF α .

Далее в возрасте 15 и 16 лет выявленная тенденция сохраняется, но статистически значимое повышение было обнаружено только для IL-6 и IL-8.

В 17 лет статистически значимо более высокий уровень был отмечен для IL-8 у пациентов из группы «до операции».

При сопоставлении полученных данных в группах «до и после операции» и группой сравнения выявлен статистически значимо более высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α в возрасте 14, 15, 16 лет у пациентов с более поздним оперативным вмешательством и только в 17 лет разница нивелируется. На всем протяжении исследования показатели уровней цитокинов в группе подростков с операцией в анамнезе более близки по значениям к аналогичным показателям в группе сравнения.

Обсуждение

Цитокины участвуют в самых разнообразных клеточных процессах, начиная от воспаления и заканчивая повреждением и регенерацией тканей, действуя по принципу сети, проявляя синергизм, что особенно характерно для провоспалительных цитокинов [12, 30]. Было установлено, что эндотелиальные клетки при венозных забо-

леваниях имеют провоспалительный фенотип и могут вносить вклад в развитие воспаления [2].

Все определяемые в исследовании цитокины в той или иной мере оказывают свое действие при варикозной флебопатии и их уровень был оценен в качестве маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке.

Продукция эндотелиальными клетками IL-1 β напрямую связана с гемодинамическим стрессом в ответ на травму и способствует стимуляции адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, оказывая мощное действие на развитие воспалительного процесса сосудов, стимулирует экспрессию IL-6, TNF α [14, 15, 24, 33].

IL-4 ингибирует выработку провоспалительных цитокинов, способствует нормализации функции эндотелиоцитов, уменьшает секрецию IL-1 β [13, 30].

Тканевая гипоксия, повышенный уровень IL-1 β , TNF α способствуют увеличению синтеза IL-6, активно вовлеченного в патогенез гипертензии, который продуцируется эндотелиальными клетками при механическом растяжении и эндотелиальной дисфункции и активно участвует в регуляции острофазного ответа [14, 30].

Хемокин IL-8 синтезируется активированными эндотелиальными клетками в ответ на гипоксию несколько позднее остальных цитокинов, но является основным цитокином, стимулирующим трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, является синергистом IL-1 β , TNF α , инициируя и поддерживая воспаление [8, 11, 14].

IL-10 является основным противовоспалительным цитокином, продуцируемым в том числе эндотелиальными клетками, активно подавляет продукцию противовоспалительных цитокинов и ослабляет их негативный эффект, прекращая воспалительную реакцию, отмечено многократное увеличение его уровня в ответ на повышение концентрации провоспалительных цитокинов, способен предотвращать формирование эндотелиальной дисфункции [9, 11, 15, 19, 24, 30].

TNF α активно секретируется в ответ на травму, может повреждать эндотелиальные клетки, способствует продукции IL-1 β , IL-6, IL-8 и является их синергистом, инициирует воспалительный каскад внутри сосудистой стенки и способствует ее альтерации, является универсальным стимулятором для эндотелиальных клеток, усиливая секрецию ими цитокинов [6, 9, 14, 33, 35].

При оценке полученных результатов видно, что в основной группе на протяжении всего ис-

следования сохраняются более высокие показатели уровней цитокинов, а статистически значимые отличия установлены для провоспалительных цитокинов в разные возрастные периоды. Учитывая, что условия включения в исследование соблюдены, единственным источником повышения провоспалительных цитокинов может считаться воспалительные изменения вен лозовидного сплетения яичка у подростков с варикоцеле. Динамика показателей позволяет проследить, что наибольшие показатели уровня цитокинов зафиксированы в активный пубертатный период (15-16 лет), а к 17 годам существенные различия нивелируются. О выраженном воспалительном процессе в этот период может свидетельствовать и повышение уровня IL-10 в ответ на усиление продукции провоспалительных цитокинов.

Сравнение полученных результатов в зависимости от степени варикоцеле было предпринято в связи с тем, что при III степени варикоцеле предполагаются более выраженные изменения стенки вен, когда вены определяются визуально у пациента в ортостазе. Полученные данные показывают, что не установлено статистически значимых различий в уровнях цитокинов между группами пациентов с II и III степенью варикоцеле, хотя более высокие уровни провоспалительных цитокинов определены у подростков с III степенью варикоцеле, особенно в период 15-16 лет. Исключение составляет IL-4, уровень которого статистически значимо выше у пациентов с III степенью варикоцеле. Кроме того, при сопоставлении показателей уровня цитокинов при II и III степени варикоцеле и группой сравнения, было установлено, что в ряде случаев повышенный уровень провоспалительных цитокинов в общей группе варикоцеле обеспечен в равной степени обеими группами, а в ряде случаев — только пациентами с III степенью варикоцеле. На основании полученных данных, можно предположить, что при обеих степенях варикоцеле, изменения в стенке сосудов с точки зрения активности воспалительного процесса существенной разницы не имеют, но при III степени варикоцеле провоспалительный статус выше.

Хирургическое вмешательство (варикоцеле-эктомия) вызывает нарушение иммунной системы, выражающееся в чрезмерной воспалительной реакции и сопровождающееся повреждением эндотелиоцитов, активацией лейкоцитов и макрофагов [23]. Сопоставление уровня цитокинов в сыворотке крови до и после оперативной коррекции было выполнено по нескольким при-

чинам. Во-первых, была предпринята попытка определить, существует ли разница в уровне цитокинов и, соответственно, в выраженности воспалительного процесса у подростков, которым еще не проводилось оперативное лечение, а значит флебопатия присутствует. Во-вторых, провоцирует ли травма сосуда во время операции воспалительную реакцию, сопровождающуюся повышением уровня цитокинов. Как видно из полученных данных у пациентов, обследованных до варикоцелэктомии статистически значимо повышен уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-8, TNF α , в то время как у пациентов с оперативной коррекцией варикоцеле в анамнезе уровень этих цитокинов существенно ниже. Также статистически значимо более высокий уровень провоспалительных цитокинов зафиксирован при сопоставлении результатов исследования у пациентов с более поздней оперативной коррекцией варикоцеле по сравнению с группой сравнения, в то время как показатели уровней цитокинов у подростков с более ранним оперативным вмешательством существенно ближе к показателям у подростков без варикоцеле. Можно предположить, что в первой группе сохраняющийся гемодинамический стресс способствует поддержанию воспалительного процесса в сосудистой стенке, а во второй группе пациентов показатели гемодинамики значительно лучше. Конечно, известно, что действие цитокинов кратковременно и оценивать их уровень с ответ на оперативное вмешательство в отдаленный промежуток не совсем целесообразно, но по результатам исследования видно, что у пациентов с недавним оперативным вмешательством сохраняются статистически значимо более высокие уровни IL-6, IL-8. Возможно, это связано с еще не завершившейся адаптацией к измененному в результате операции кровотоку, поскольку у пациентов с варикоцелэктомией в анамнезе этот период был более продолжительным.

Что касается прогноза ремоделирования сосудов лозовидного сплетения в условиях варикоцеле, то с этой целью была выполнена динамическая оценка уровня VEGF — фактора роста эндотелия сосудов, регулирующего ангиогенез

и морфологическую перестройку стенки сосуда. VEGF является проангиогенным фактором, модулирует функцию эндотелия, увеличивает проницаемость функционально зрелых сосудов, способствует венозной мальформации [2, 7, 18, 26, 27, 31, 34]. Прогрессирующее повышенное давление способствует запуску синтеза эндотелиальными клетками VEGF, который стимулирует пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов и дальнейшее ремоделирование сосудов [25, 32]. Кроме того, проангиогенным действием обладают и ряд цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α [9, 14, 26, 30].

Как показало проведенное исследование, уровень VEGF сохранялся приблизительно одинаковым во всех обследуемых группах во все возрастные периоды, что может свидетельствовать об отсутствии активации ангиогенеза. Возможно, большая роль в изменении структуры вен лозовидного сплетения принадлежит повышению уровней провоспалительных цитокинов и индуцируемого ими воспалительного процесса.

В результате проведенного исследования можно предположить, что при варикоцеле наблюдается воспалительный процесс в измененном венозном сплетении яичка, более выраженный при III степени варикоцеле и обусловленный более поздней хирургической коррекцией.

Выводы

1. При варикоцеле выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, свидетельствующие о провоспалительном статусе сосудов венозного сплетения яичка.
2. Наиболее высокий уровень провоспалительных цитокинов установлен при III степени варикоцеле и более поздней хирургической коррекции.
3. У подростков с варикоцеле в периферической крови не выявлено повышения уровня маркеров ангиогенеза и ремоделирования сосудистой стенки

Список литературы / References

1. Андреев Р.Ю., Раснер П.И., Малхасян В.А., Фомин В.С. Варикоцеле – что нам известно? // Московский хирургический журнал, 2019. № 5. С. 24-31. [Andreev R.Yu., Rasner P.I., Malkhasyan V.A., Fomin V.S.

Varicocele – what do we know? *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal*, 2019, no. 5, pp. 24-31. (In Russ.)]

2. Багдасарян А.Г., Криволапов К.К., Моисеев С.В. Дисфункция эндотелия при болезнях периферических артерий и вен // Клиническая фармакология и терапия, 2015. Т. 24, № 2. С. 54-60. [Bagdasaryan A.G., Krivolapov K.K., Moiseev S.V. Endothelial dysfunction in diseases of peripheral arteries and veins. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*, 2015, Vol. 24, no. 2, pp. 54-60. (In Russ.)]

3. Капто А.А. Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле // Экспериментальная и клиническая урология, 2016. № 2. С. 70-79. [Kapto A.A. Clinical aspects of vascular anatomy in patients with varicocele. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*, 2016, no. 2, pp. 70-79. (In Russ.)]

4. Колобова О.И., Симонова О.Г., Лещенко В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни // Политравма, 2015. № 1. С. 36-41. [Kolobova O.I., Simonova O.G., Leshchenko V.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of varicose veins. *Politravma = Polytrauma*, 2015, no. 1, pp. 36-41. (In Russ.)]

5. Кучеров В.А., Кравцов Ю.А., Матвеев С.В. Возможности и перспективы интраоперационного исследования половых гормонов при варикоцеле // Гинекология, 2018. № 5. С. 102-107. [Kuchеров V.A., Kravtsov Yu.A., Matveev S.V. Possibilities and prospects of intraoperative study of sex hormones in varicocele. *Ginekologiya = Gynecology*, 2018, no. 5, pp. 102-107. (In Russ.)]

6. Любин А.В., Перепелицын Н.И., Шаповалов К.Г. Функциональное состояние эндотелия при электротравме // Забайкальский медицинский вестник, 2012. № 1. С. 56-59. [Lyubin A.V., Perepelitsyn N.I., Shapovalov K.G. Functional state of the endothelium in electrical trauma. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Trans-Baikal Medical Bulletin*, 2012, no. 1, pp. 56-59. (In Russ.)]

7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал, 2015. Т. 96, № 4. С. 659-665. [Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2015, Vol. 96, no. 4, pp. 659-665. (In Russ.)]

8. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека // Гены и клетки, 2018. Т. 13, № 1. С. 65-69. [Menyailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D. Interleukin-8 is able to support the pro-inflammatory activity of human monocytes (macrophages). *Geny i kletki = Genes and Cells*, 2018, Vol. 13, no. 1, pp. 65-69. (In Russ.)]

9. Полупанов А.Г., Залова Т.Б., Рысмазова Ф.Т., Романова Т.А. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения // Артериальная гипертензия, 2019. Т. 25, № 5. С. 540-548. [Polupanov A.G., Zalova T.B., Rysmatova F.T., Romanova T.A. Correlation between the concentration of tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2019, Vol. 25, no. 5, pp. 540-548. (In Russ.)]

10. Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Бокалова Ю.В., Просянин В.И. Цитокиновый статус у больных диабетической кардиомиопатией // Здоровье и образование в XXI веке, 2017. Т. 19, № 1. С. 54-60. [Serebryakova O.V., Serkin D.M., Bokalova Yu.V., Prosyannin V.I. Cytokine status in patients with diabetic cardiomyopathy. *Zdorovye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education Millennium*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 54-60. (In Russ.)]

11. Соколов Д.И., Кузнецова С.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Цитокиновая регуляция экспрессии адгезионных молекул ICAM-1 и продукция хемокина IL-8 эндотелиальными клетками // Медицинская иммунология, 2000. Т. 2, № 1. С. 25-33. [Sokolov D.I., Kuznetsova S.A., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Cytokine regulation of expression of adhesion molecules ICAM-1 and production of chemokine IL-8 by endothelial cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2000, Vol. 2, no. 1, pp. 25-33. (In Russ.)]

12. Супрун Е.Н. Цитокины и антитела к цитокинам // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2015. № 4. С. 44-48. [Suprun E.N. Cytokines and antibodies to cytokines. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2015, no. 4, pp. 44-48. (In Russ.)]

13. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание, 2019. № 3. С. 194-199. [Tokarev A.R. Neuro-cytokine mechanisms of acute stress.

Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie = Bulletin of New Medical Technologies. Electronic Edition, 2019, no. 3, pp. 194-199. (In Russ.)]

14. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология, 2001. Т. 3, № 4. С. 499-514. [Freidlin I.S., Sheikin Yu.A. Endothelial cells as targets and producers of cytokines. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2001, Vol. 3, no. 4, pp. 499-514. (In Russ.)]

15. Шмидт Е.А., Бернс С.А., Барабаш О.Л., Юхно Е.С. Динамика уровней цитокинов у больных инфарктом миокарда, перенесших экстренное чрескожное коронарное вмешательство // Медицинская иммунология, 2012. Т.14, №.4-5. С. 359-364. [Schmidt E.A., Burns S.A., Barabash O.L., Yukhno E.S. Dynamics of cytokine levels in patients with myocardial infarction who underwent emergency percutaneous coronary intervention. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 359-364. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2012-4-5-359-364.

16. Batko K., Krzanowski M., Gajda M., Dumnicka P., Fedak D., Woziwodzka K., Sułowicz W., Kuźniewski M., Litwin J.A., Krzanowska K. Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease. *Cytokine*, 2019, Vol. 121, 154729. doi: 10.1016/j.cyto.2019.05.016.

17. Fang J., Hirschi K. Molecular regulation of arteriovenous endothelial cell specification. *F1000Res.*, 2019, Vol. 8, F1000 Faculty Rev-1208. doi: 10.12688/f1000research.16701.1.

18. Guerra G., Perrotta F., Testa G. Circulating endothelial progenitor cells biology and regenerative medicine in pulmonary vascular diseases. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2018, Vol. 19, no. 9, pp. 700-707.

19. Gust J., Ponce R., Liles W.C., Garden G.A., Turtle C.J. Cytokines in CAR T Cell-Associated Neurotoxicity. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027.

20. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology*, 2018, Vol. 6, no. 5, pp. 654-661.

21. Hou D., Zhou X., Zhong X., Settles M., Herring J., Wang L., Abdo Z., Forney L.J., Xu C. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil. Steril.*, 2013, Vol. 100, no. 5, pp. 1261-1269.

22. Karna K.K., Choi B.R., Kim M., Kim H.K., Park J.K. The effect of schisandra chinensis baillon on cross-talk between oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial signaling pathway in testes of varicocele-induced SD rat. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 22, 5785. doi: 10.3390/ijms20225785.

23. Luggya T.S., Roche T., Ssemogerere L., Kintu A., Kasumba J.M., Kwizera A., Tindimwebwa J. Effect of low-dose ketamine on post-operative serum IL-6 production among elective surgical patients: a randomized clinical trial. *Afr. Health Sci.*, 2017, Vol.17, no. 2, pp. 500-507.

24. Madhushankha M., Jayarajah U., Abeygunasekera A. M. Clinical characteristics, etiology, management and outcome of hematospermia: a systematic review. *Am. J. Clin. Exp. Urol.*, 2021, Vol. 9, no. 1, pp. 1-17.

25. Naito H., Iba T., Takakura N. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells. *Int. Immunol.*, 2020, Vol. 32, no. 5, pp. 295-305.

26. Norooznezhad A.H., Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microvasc. Res.*, 2021, Vol. 137, 104188. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104188.

27. Ogaki A., Ikegaya Y., Koyama R. Vascular Abnormalities and the Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Epileptic Brain. *Front. Pharmacol.*, 2020, Vol. 11, 20. doi: 10.3389/fphar.2020.00020.

28. Samary C.S., Ramos A.B., Maia L.A., Rocha N.N., Santos C.L., Magalhães R.F., Clevelario A.L., Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R., Cruz F.F., Capelozzi V.L., Ferreira T.P.T., Koch T., de Abreu M.G., Dos Santos C.C., Pelosi P., Silva P.L., Rocco P.R.M. Focal ischemic stroke leads to lung injury and reduces alveolar macrophage phagocytic capability in rats. *Crit. Care*, 2018, Vol. 22, no. 1, 249. doi: 10.1186/s13054-018-2164-0.

29. Smadja D.M., Levy M., Huang L., Rossi E., Blandinières A., Israel-Biet D., Gaussem P., Bischoff J. Treprostinil indirectly regulates endothelial colony forming cell angiogenic properties by increasing VEGF-A produced by mesenchymal stem cells. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 114, no. 4, pp. 735-747.

30. Tanase D.M., Gosav E.M., Radu S., Ouatu A., Rezus C., Ciocoiu M., Costea C.F., Floria M. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int. J. Hypertens.*, 2019, 3159283. doi: 10.1155/2019/3159283.

31. Weiner G.A., Shah S.H., Angelopoulos C.M., Bartakova A.B., Pulido R.S., Murphy A., Nudleman E., Daneman R., Goldberg J.L. Cholinergic neural activity directs retinal layer-specific angiogenesis and blood retinal barrier formation. *Nat. Commun.*, 2019, Vol. 10, no. 1, 2477. doi: 10.1038/s41467-019-10219-8.

32. Yao Ph., Mukhdomi T. Varicose Vein Endovenous Laser Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 May 15.
33. Yokota S., Miyamae T., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cytokine storms for more effective treatments from an inflammatory pathophysiology. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 4, 801. doi: 10.3390/jcm10040801.
34. Zeinali M., Amree A.H., Khorramdelazad H., Karami H., Abedinzadeh M. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the seminal plasma of infertile men suffering from varicocele. *Andrologia*, 2017, Vol. 49, no. 6. doi: 10.1111/and.12685.
35. Zhou X., Cai J., Liu W., Wu X., Gao C. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 (CysLT1R) antagonist zafirlukast protects against TNF- α -induced endothelial inflammation. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, Vol. 111, pp. 452-459.

Авторы:

Пичугова С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; заведующая лабораторией электронной микроскопии ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», г. Екатеринбург, Россия

Лажерева Ю.Г. — д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; заведующая лабораторией клинической иммунологии ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», г. Екатеринбург, Россия

Бейкин Я.Б. — д.м.н., заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; главный врач ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Pichugova S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of immunology and Physiology Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Head, Laboratory of Electron Microscopy, Yekaterinburg Regional Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Lagereva Yu.G., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of immunology and Physiology Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Head, Laboratory of Clinical Immunology, Yekaterinburg Regional Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Beikin Ya.B., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of immunology and Physiology Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Chief Physician, Yekaterinburg Regional Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 11.08.2022
Отправлена на доработку 16.08.2022
Принята к печати 08.11.2022

Received 11.08.2022
Revision received 16.08.2022
Accepted 08.11.2022