

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЭЯКУЛЯТА 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

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

Резюме. Варикоцеле — это сосудистое заболевание, характеризующееся аномальной извитостью и расширением вен лозовидного сплетения, дренирующего яичко. В результате затруднения оттока крови по измененным венам происходит нарушение внутритестикулярного кровотока, приводящее к патологическим изменениям ткани яичка, обусловленных гипертермией, ишемией, гипоксией и формированием воспалительной реакции. Семенная плазма содержит многочисленные белки, молекулы широкий спектр цитокинов, хемокинов, факторов роста, от свойств и уровня которых во многом зависят этапы посттестикулярного созревания сперматозоидов. В то же время цитокины являются неотъемлемой частью воспалительного эффекта и синтезируются различными иммунокомпетентными клетками, присутствующими в мужских половых путях. Повышение уровня цитокинов в эякуляте может выступать маркером локального воспалительного процесса и являться фактором развития мужского бесплодия. Цель исследования. Оценить цитокиновый профиль эякулята у подростков с варикоцеле.

Выполнено определение уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF в эякуляте у подростков в возрасте 17 лет. Основную группу составили подростки с варикоцеле II-III степени в количестве 100 человек, в группу сравнения вошли 30 подростков без варикоцеле.

У подростков с варикоцеле наблюдается статистически более высокие уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов, за исключением IL-8, а также IL-10, что может свидетельствовать об активности местного воспалительного процесса. Значимых различий в уровнях цитокинов между группами с II и III степенью варикоцеле не установлено, но при III степени варикоцеле в эякуляте выше уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6. При сопоставлении результатов между обеими группами, в зависимости от давности варикоцелеэктомии и группой сравнения, установлены статистически более высокие уровни IL-1 β , IL-6, TNF α у пациентов с более давней оперативной коррекцией и уровня IL-10 в обеих подгруппах при варикоцеле, что, учитывая прогрессирующее течение этого заболевания, может считаться неблагоприятным фактором, поскольку в более отдаленном послеоперационном периоде восстановился провоспалительный статус тестикулярной ткани.

У подростков с варикоцеле выявлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в эякуляте. Не установлено статистически значимых различий в уровне цитокинов в эякуляте при II и III

Адрес для переписки:

Пичугова Светлана Владимировна
ГАОУ Свердловской области «Клинико-диагностический
центр город Екатеринбург»
620144, Россия, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78в.
Тел.: 8 (905) 802-15-39.
Факс: 8 (343) 204-71-57.
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.
Fax: +7 (343) 204-71-57.
E-mail: ekb-lem@mail.ru

Образец цитирования:

С.В. Пичугова, Ю.Г. Лагерёва, Я.Б. Бейкин «Оценка
цитокинового профиля эякулята у подростков с
варикоцеле» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25,
№ 2. С. 349-356. doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2564

© 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 "Evaluation
of cytokine profile of ejaculate in adolescents with varicocele",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2023, Vol. 25, no. 2, pp. 349-356.

doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2564

© Pichugova S.V. et al., 2023

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

DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-2564

степени варикоцеле. В более отдаленном послеоперационном периоде выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов в эякуляте.

Ключевые слова: варикоцеле, подростки, эякулят, цитокины, бесплодие

EVALUATION OF CYTOKINE PROFILE OF EJACULATE 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 vascular disease characterized by abnormal tortuosity and dilation of the veins in pampiniform plexus that drains the testis. Due to difficult outflow of blood via the altered veins, the intratesticular blood flow becomes impaired, leading to pathological changes in the testicular tissue caused by hyperthermia, ischemia, hypoxia and development of inflammatory reaction. Seminal plasma contains numerous proteins, molecules, a wide range of cytokines, chemokines, growth factors. Their properties and levels largely determine the stages of post-testicular maturation of spermatozoa. At the same time, cytokines are an integral part of the inflammatory effect and are synthesized by various immunocompetent cells present in the male reproductive tract. Increased cytokine levels in ejaculate may act as a marker of local inflammatory process, being a significant factor of male infertility. The purpose of our study was to assess cytokine profile of ejaculate in adolescents with varicocele.

The level of cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF was determined in ejaculate of adolescents aged 17 years. The main group consisted of 100 adolescents with II-III degree varicocele; the comparison group included 30 adolescents without varicocele.

Adolescents with varicocele have statistically higher levels of all studied pro-inflammatory cytokines, except of IL-8 and IL-10, which may suggest presence of a local inflammatory process. We did not find significant differences in the levels of cytokines between groups with grade II and III varicocele. However, the levels of pro-inflammatory IL-1 β , IL-6 cytokines in ejaculate proved to be increased in the patients with grade III varicocele. When comparing the results between both groups, depending on the period after varicocelectomy and in the comparison group, statistically higher levels of IL-1 β , IL-6, TNF α were detected in patients with more recent surgical correction and IL-10 levels in both subgroups with varicocele. This finding, given the progressive course of this disease, may be considered an unfavorable factor, since the pro-inflammatory status of testicular tissue returned, at later terms after surgery.

In adolescents with varicocele, increased levels of pro-inflammatory cytokines were revealed in the ejaculate. There were no statistically significant differences in the level of cytokines in ejaculate of the patients with II and III degrees of varicocele. At the longer postsurgical period, an increased level of pro-inflammatory cytokines was revealed in the ejaculate samples.

Keywords: varicocele, adolescents, ejaculate, cytokines, infertility

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

Введение

По данным ряда авторов, во всем мире бесплодие затрагивает от 13% до 18% пар, и около половины случаев приходится исключительно на мужской фактор [6, 9, 15]. Причины мужского бесплодия разнообразны, но наиболее распространенной признается варикоцеле, формирующееся, преимущественно, в детском и подрост-

ковом возрасте [9, 13, 15, 17]. Варикоцеле — это сосудистое заболевание, характеризующееся аномальной извитостью и расширением вен лозовидного сплетения, дренирующего яичко [13, 17, 25]. В результате затруднения оттока крови по измененным венам происходит нарушение внутритестикулярного кровотока, приводящее к патологическим изменениям ткани яичка, обусловленных гипертермией, ишемией, гипоксией, накоплением активных форм кислорода и развитием окислительного стресса [2, 13, 14, 25]. В це-

лом предполагается, что все эти процессы приводят к формированию воспалительной реакции в тестикулярной ткани, которая сопровождается изменением уровня цитокинов в семенной жидкости, поскольку они являются маркерами воспалительного процесса, играющего важную роль в патогенезе варикоцеле [1, 8, 13, 16, 19, 26].

Семенная плазма содержит многочисленные белки, молекулы, в том числе и широкий спектр различных цитокинов, хемокинов, факторов роста, от свойств и уровня которых во многом зависят этапы посттестикулярного созревания сперматозоидов [4, 18]. Накоплены данные о том, что во всех компартментах половых путей мужчины, а также соматическими клетками Лейдига, клетками Сертоли, перитубулярными клетками производится огромное количество цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF и многих других, участвующих в сперматогенезе, регулирующих функционирование яичка, пролиферацию зародышевых клеток и незрелых клеток Лейдига, модулирующих функции зрелых клеток Лейдига, способных влиять на все аспекты репродуктивной физиологии и, следовательно, являющихся нормальными компонентами семенной плазмы [10, 15, 20, 24]. Таким образом, цитокины являются частью аутокринной и паракринной сети, осуществляющей клеточную интеграцию в мужской репродуктивной системе и выполняющих регуляцию фертильности [10].

В то же время цитокины являются и неотъемлемой частью воспалительного эффекта и синтезируются различными иммунокомпетентными клетками, присутствующими в мужских половых путях [2, 15]. Как уже упоминалось, основными патологическими механизмами, действующими на тестикулярную ткань при варикоцеле, признаны гипертермия, ишемия и гипоксия. Гипоксия может выступать в качестве промотора хронического воспаления, поскольку гипоксическое воздействие способствует индукции транскрипции генов провоспалительных цитокинов, так как при гипоксии цитокины, хемокины и факторы роста действуют как мощные регуляторы стабилизации в ответе организма на воздействие острого и хронического стресса и, следовательно, влияют на формирование механизмов адаптации к гипоксии [1]. При повышении уровня цитокинов в семенной плазме отмечено нарушение дифференцировки сперматозоидов, негативное влияние на сперматогенез и показатели подвижности сперматозоидов, зафиксировано повреждение ДНК сперматозоидов и нарастание процессов апоптоза и некроза, выявлено ингибирующее действие на акросомальную реакцию, что может приводить к развитию мужского бесплодия [2, 5, 9, 15, 20, 21, 23, 26]. Увеличение

уровня провоспалительных цитокинов может быть причиной нарушения регуляции функций клеток Сертоли, приводя к повышенной проницаемости гематотестикулярного барьера [5]. Повышение содержания IL-1 β в семенной плазме оказывает стимулирующее действие на нейтрофилы и макрофаги, способствует усилению выработки IL-6, активирующего В-лимфоциты, и выработку антиспермальных антител [23]. Кроме того, на фоне венозного застоя удлиняется время контакта иммунокомпетентных клеток с антигенами сперматозоидов, приводит к развитию аутоагрессии и аутоиммунной формы бесплодия [2].

Можно предположить, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в семенной плазме повлечет за собой и повышение уровня противовоспалительных цитокинов для их нейтрализации, поскольку противовоспалительные цитокины представляют собой растворимые иммуносупрессивные факторы, которые защищают тестикулы от аутоагрессии [9, 15, 26].

VEGF физиологически секретируется в семенниках, семенных пузырьках, простате и участвует в регуляции репродуктивной функции мужчин [16]. Этот фактор является регулятором пула стволовых клеток сперматогониев в яичках, индуцирует пролиферацию половых клеток, способствует регенерации тестикулярной ткани за счет усиления васкуляризации и стероидогенеза клетками Лейдига [16]. Кроме того, VEGF участвует в обеспечении адаптации клеток к индуцируемой варикоцеле гипоксии [2, 7, 14].

Таким образом, повышенные уровни цитокинов в семенной жидкости могут выступать маркером воспалительного процесса, являться фактором риска развития мужского бесплодия. Поскольку участие некоторых цитокинов в регуляции фертильности может зависеть от их концентрации, а цитокины действуют плеiotропно и, нередко, синергично, часто результат их взаимодействия непредсказуем, что нельзя упускать из внимания [4, 10, 15, 16, 22].

В целом определение уровня цитокинов в семенной жидкости позволяет определить наличие и степень активности местного воспалительного процесса при варикоцеле.

Цель исследования — оценить цитокиновый профиль эякулята у подростков с варикоцеле.

Материалы и методы

Выполнено определение уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, VEGF в эякуляте у подростков в возрасте 17 лет. Основную группу составили подростки с варикоцеле II–III степени в количестве 100 человек, в группу сравнения вошли 30 подростков без варикоцеле. Критерии включения — отсутствие инфекцион-

но-воспалительных и других заболеваний органов мошонки, наличие опыта мастурбации. Все обследуемые и их законные представители дали информированное согласие на проведение исследования. Эякулят для исследования был получен методом мастурбации после 3-5 дневного воздержания при соблюдении всех условий сбора спермы у подростков [3].

Определение уровня цитокинов пациентам обеих групп 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 на анализаторе Model 680 (BioRad, США).

Также оценка уровня цитокинов в эякуляте была выполнена в зависимости от степени варикоцеле. Пациенты были разделены по степени варикоцеле на две группы по 49 и 51 человек с II и III степенью соответственно. Определение уровня цитокинов было выполнено подросткам, которым варикоцелеэктомия была проведена в возрасте 14 лет (46 человек) и подросткам с более ранней оперативной коррекцией в возрасте 12-13 лет (54 человека).

Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли с использованием компьютерных программ Microsoft Excel XP и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вы-

полнена предварительная оценка нормальности распределения с использованием критерия χ^2 . Количественные показатели ($M \pm SD$) представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t). Различия результатов считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При оценке уровня цитокинов в эякуляте у подростков основной группы и группы сравнения были получены следующие результаты (табл. 1).

При оценке полученных данных видно, что у подростков с варикоцеле наблюдается статистически более высокие уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов, за исключением IL-8, а также IL-10.

Поскольку при III степени диагностируются более выраженные изменения вен лозовидного сплетения, определяемые визуально, следовательно, предполагается более выраженный воспалительный процесс и ожидается более высокий уровень цитокинов в эякуляте. Сопоставление показателей уровней цитокинов в эякуляте, в за-

ТАБЛИЦА 1. СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ЭЯКУЛЯТЕ У ПОДРОСТКОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

TABLE 1. COMPARISON OF INDICATORS OF THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE EJACULATE IN ADOLESCENTS OF THE MAIN GROUP AND THE COMPARISON GROUP

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцеле) Main group (varicocele) n = 100	Группа сравнения Comparison group n = 30
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	9,02 $\pm$ 28,12*	1,23 $\pm$ 1,29*
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	3,42 $\pm$ 4,77	2,63 $\pm$ 5,27
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	10,20 $\pm$ 28,65*	3,73 $\pm$ 8,45*
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	266,87 $\pm$ 116,56	248,69 $\pm$ 7,16
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	16,81 $\pm$ 25,21*	2,06 $\pm$ 2,43*
TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	15,64 $\pm$ 23,15*	2,64 $\pm$ 3,31*
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	1997,16 $\pm$ 11,29	1996,43 $\pm$ 13,74

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 2. СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ЭЯКУЛЯТЕ В ГРУППАХ ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВАРИКОЦЕЛЕ И ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ

TABLE 2. COMPARISON OF INDICATORS OF CYTOKINE LEVELS IN THE EJACULATE IN GROUPS DEPENDING ON THE DEGREE OF VARICOCELE AND THE COMPARISON GROUP

Показатель Indicator	Основная группа (II степень варикоцеле) Main group (II degree of varicocele) n = 49	Основная группа (III степень варикоцеле) Main group (III degree of varicocele) n = 51
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	4,91 $\pm$ 7,33	13,39 $\pm$ 39,15
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	2,67 $\pm$ 2,92	3,94 $\pm$ 5,88
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	6,78 $\pm$ 0,13	13,87 $\pm$ 39,47
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	262,58 $\pm$ 86,63	271,00 $\pm$ 140,22
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	17,84 $\pm$ 29,55	16,15 $\pm$ 20,32
TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	14,72 $\pm$ 18,79	16,65 $\pm$ 26,81
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	1996,07 $\pm$ 13,34	1998,00 $\pm$ 8,90

Примечание. Статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле не выявлены.

Note. Statistically significant differences in indicators between groups with grade II and III varicocele were not identified.

ТАБЛИЦА 3. СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ЭЯКУЛЯТЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ВАРИКОЦЕЛЕЭКТОМИИ И ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ

TABLE 3. COMPARISON OF CYTOKINE LEVELS IN THE EJACULATE BETWEEN GROUPS DEPENDING ON THE DURATION OF VARICOCELECTOMY AND THE COMPARISON GROUP

Показатель Indicator	Основная группа (варикоцелеэктомия в 14 лет) Main group (varicocelectomy at the age of 14) n = 46	Основная группа (варикоцелеэктомия в 12-13 лет) Main group (varicocelectomy at 12-13 years old) n = 54	Группа сравнения Comparison group n = 30
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	3,80 $\pm$ 3,35	13,46 $\pm$ 37,73*	2,80 $\pm$ 5,24*
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	3,02 $\pm$ 4,47	3,76 $\pm$ 5,02	2,63 $\pm$ 5,27
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	4,75 $\pm$ 3,05	14,85 $\pm$ 38,43*	3,73 $\pm$ 8,45*
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	243,65 $\pm$ 28,70	282,31 $\pm$ 158,60	248,69 $\pm$ 7,16
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	14,92 $\pm$ 15,50*	18,41 $\pm$ 31,26*	2,06 $\pm$ 2,43*
TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	12,46 $\pm$ 10,29	18,35 $\pm$ 29,92*	2,64 $\pm$ 3,31*
VEGF, мЕд/мл VEGF, mU/mL	1999,02 $\pm$ 6,63	1995,00 $\pm$ 13,97	1996,43 $\pm$ 13,74

Примечание. Статистически значимые различия показателей между группами в зависимости от давности варикоцелеэктомии не выявлены. * – статистически значимые различия показателей между группами в зависимости от давности варикоцелеэктомии и группой сравнения ($p < 0,05$).

Note. No statistically significant differences between the groups depending on the duration of varicocelectomy were found. *, statistically significant differences in indicators between groups depending on the duration of varicocelectomy and the comparison group ($p < 0.05$).

висимости от степени варикоцеле, представлены в таблице 2.

Полученные результаты демонстрируют, что статистически значимых различий в уровнях цитокинов между группами с II и III степенью варикоцеле не установлено.

Результаты сопоставления уровней цитокинов между группами в зависимости от давности варикоцелеэктомии и группой сравнения представлены в таблице 3.

Статистически значимых различий в уровнях цитокинов между группами в зависимости от давности варикоцелеэктомии не обнаружено. Но при сопоставлении результатов между обеими группами в зависимости от давности варикоцелеэктомии и группой сравнения установлены статистически более высокие уровни IL-1 β , IL-6, TNF α у пациентов с более давней оперативной коррекцией и уровнем IL-10 в обеих подгруппах при варикоцеле.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты не противоречат данным литературы о том, что при варикоцеле обнаруживается изменение цитокинового профиля семенной плазмы [4, 12, 13, 15, 19, 20, 23, 26].

При сопоставлении уровней цитокинов в эякуляте у подростков основной группы и группы сравнения видно, что статистически значимо повышены уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , а из противовоспалительных цитокинов – IL-10.

В семенниках IL-1 β в физиологических условиях регулирует сперматогенез посредством паракринной и аутокринной экспрессии, способствует созреванию сперматозоидов, пролиферации герминативного эпителия, клеток Сертоли, клеток Лейдига [9, 14]. Но повышение уровня IL-1 β в эякуляте является лабораторным показателем статуса воспаления, поскольку он продуцируется моноцитами и макрофагами и вовлекается в воспалительный процесс, стимулируя выработку IL-6, считается маркером аутовоспаления и значительно повышается у пациентов с варикоцеле и бесплодием [2, 9, 11, 14].

Цитокин IL-6 рассматривается в качестве одного из наиболее важных факторов регуляции защитных реакций организма, включая воспалительный процесс. Он стимулирует развитие и функционирование Т- и В-лимфоцитов, индуцируя синтез иммуноглобулинов секреторного и циркуляторного типов, включая аутоантитела [2]. IL-6 характеризуется быстрой и кратковременной выработкой в ответ на повреждение тканей, но длительное нарушение регуляции его синтеза играет патологическую роль при хроническом

воспалительном процессе, характерном для варикоцеле и аутоиммунных реакциях [2, 9].

В отличие от остальных цитокинов TNF α способен действовать на андрогенный рецептор, регулирующий активность синтеза тестостерона, способствует выживанию клеток во время сперматогенеза, оказывает непосредственное влияние на подвижность сперматозоидов [3]. TNF α поддерживает репаративный статус в урогенитальном тракте здоровых мужчин, выживание герминативных клеток в семенной жидкости, регулирует проницаемость гематотестикулярного барьера [2]. Вместе с тем высокая концентрация TNF α в эякуляте отражает наличие воспалительного процесса, изменяет функцию митохондрий, увеличивая продукцию активных форм кислорода и приводя к снижению подвижности сперматозоидов, ингибирует акросомальную реакцию, усиливает апоптоз сперматозоидов [2, 9, 19].

Из исследуемых противовоспалительных цитокинов в эякуляте статистически значимо повышен только уровень IL-10 у подростков с варикоцеле. Широко известна роль IL-10 в качестве цитокина, подавляющего продукцию провоспалительных цитокинов и прекращающего воспалительную реакцию [11]. Цитокин IL-10 угнетает клеточный тип иммунного ответа, ингибирует продукцию активных форм кислорода, поддерживает жизнеспособность сперматозоидов, обеспечивая иммуносупрессивный статус семенной жидкости [2].

Оценивая уровни цитокинов в эякуляте при II и III степени варикоцеле, статистически значимых различий не было установлено, хотя тенденция к повышению уровня ряда провоспалительных цитокинов при III степени варикоцеле может косвенно указывать на более выраженную активность воспалительного процесса по сравнению с II степенью варикоцеле.

У подростков, которым была выполнена более ранняя оперативная коррекция варикоцеле, установлены статистически значимо более высокие уровни провоспалительных цитокинов, что, учитывая прогрессирующее течение этого заболевания, может считаться неблагоприятным фактором, поскольку в более отдаленном послеоперационном периоде восстанавливается провоспалительный статус тестикулярной ткани.

Таким образом, анализ полученных данных позволил определить, что отличительным признаком локального цитокинового профиля в эякуляте у подростков с варикоцеле является усиленная продукция провоспалительных медиаторов IL-1 β , IL-6, TNF α , а также IL-10, реализующего противовоспалительный ответ. Проведенное исследование показало активную вовлеченность иммунной системы в воспали-

тельный процесс при варикоцеле, причем высок риск развития именно аутоиммунных реакций, маркерами которых являются IL-1 β , IL-6, TNF α . Активация иммунной системы на локальном уровне может служить пусковым механизмом повреждения микроокружения в яичке, приводить к нарушению сперматогенеза, поскольку провоспалительные цитокины являются не только регуляторами физиологических процессов в тестикулярной ткани, но и наиболее агрессивными медиаторами воспалительной реакции по отношению к иммунопривилегированным клеткам репродуктивной системы.

Поскольку варикоцеле является неуклонно прогрессирующим заболеванием, в целях профи-

лактики развития бесплодия, важным моментом остается оценка цитокинового профиля на локальном уровне в прогнозировании фертильного потенциала подростков.

Выводы

1. У подростков с варикоцеле выявлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в эякуляте.
2. Не установлено статистически значимых различий в уровне цитокинов в эякуляте при II и III степени варикоцеле.
3. В более отдаленном послеоперационном периоде выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов в эякуляте.

Список литературы / References

1. Лукоянова Л.Ф., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биологические мембраны, 2012. Т. 29, № 4. С. 338-252. [Lukoyanova L.F., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signal mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in systemic regulation. *Biologicheskie membrany = Biological Membranes*, 2012, Vol. 29, no. 4, pp. 338-252. (In Russ.)]
2. Наконечный И.А., Гаврилюк А.М., Наконечный А.И., Чопяк В.В., Куприш М.М. Иммунопатогенетические прогностические факторы фертильного потенциала у мужчин с левосторонним варикоцеле // Новости хирургии, 2019. Т. 27, № 6. С. 662-673. [Nakonechny I.A., Gavriluk A.M., Nakonechny A.I., Chopyak V.V., Kuprish M.M. Immunopathogenetic prognostic factors of fertility potential in men with left-sided varicocele. *Novosti khirurgii = News of Surgery*, 2019, Vol. 27, no. 6, pp. 662-673. (In Russ.)]
3. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей-подростков // Информационное письмо МЗ РФ. М., 1999. 49 с. [Protecting the reproductive health of boys and adolescent boys: Information letter of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow, 1999. 49 p.
4. Устинов Д.В., Айзикович Б.И., Антонов А.Р., Черепкова Е.В. Нарушения содержания цитокинов в спермальной плазме у мужчин с бесплодием // Современные наукоемкие технологии, 2014. № 12-1. С. 102. [Ustinov D.V., Aizikovich B.I., Antonov A.R., Cherepkova E.V. Disturbances in the content of cytokines in sperm plasma in men with infertility. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern High Technologies*, 2014, no. 12-1, p. 102. (In Russ.)]
5. Хайрутдинов К.Н., Ситдикова М.Э., Зубков А.Ю. Мужское бесплодие – проблема XXI века // Практическая медицина, 2018. Т. 16, № 6. С. 185-189. [Khairutdinov K.N., Sitdikova M.E., Zubkov A.Yu. Male infertility – a problem of the XXI century. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2018, Vol. 16, no. 6, pp. 185-189. (In Russ.)]
6. Agarwal A., Leisegang K., Majzoub A., Henkel R., Finelli R., Selvam M.K.P., Tadros N., Parekh N., Ko E.Y., Cho C.L., Arafa M., Alves M.G., Oliveira P.F., Alvarez J.G., Shah R. Utility of antioxidants in the treatment of male infertility: clinical guidelines based on a systematic review and analysis of evidence. *World J. Mens Health*, 2021, Vol. 39, no. 2, pp. 233-290.
7. Babaei A., Moradi S., Hoseinkhani Z., Rezazadeh D., Dokaneheifard S., Asadpour R., Sharma G., Mansouri K. Expression of hypoxia-inducible factor1- α in varicocele disease: a comprehensive systematic review. *Reprod. Sci.*, 2021. doi: 10.1007/s43032-021-00696-y.
8. Esteves S.C. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2016, Vol. 33, no. 10, pp. 1319-1335.
9. Fang Y., Su Y., Xu J., Hu Z., Zhao K., Liu C. Varicocele-mediated male infertility: from the perspective of testicular immunity and inflammation. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 729539. doi: 10.3389/fimmu.2021.729539.
10. Fraczek M., Kurpisz M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *J. Reprod. Immunol.*, 2015, Vol. 108, pp. 98-104.
11. 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.
12. Habibi B., Seifi B., Mougahi S. M.-H.N., Ojaghi M., Sadeghipour H.R. Increases in interleukin-6 and interferon-gamma levels is progressive in immature rats with varicocele. *Ir. J. Med. Sci.*, 2015, Vol. 184, no. 2, pp. 531-537.
13. Hajipour E., Mashayekhi F.J., Mosayebi G., Baazm M., Zendedel A. Resveratrol decreases apoptosis and NLRP3 complex expressions in experimental varicocele rat model. *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2018, Vol. 21, no. 2, pp. 225-229.

14. 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.
15. Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Y., Kril I., Kurpysz M. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2015, Vol. 40, no. 3, pp. 337-344.
16. Hou D., Zhou X., Zhong X., Settles M.L., 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.
17. 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.
18. Majzoub A., Esteves S.C., Gosálvez J., Agarwal A. Specialized sperm function tests in varicocele and the future of andrology laboratory. *Asian J. Androl.*, 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 205-212.
19. Micheli L., Collodel G., Cerretani D., Menchiari A., Noto D., Signorini C., Moretti E. Relationships between Ghrelin and Obestatin with MDA, Proinflammatory Cytokines, GSH/GSSG Ratio, Catalase Activity, and Semen Parameters in Infertile Patients with Leukocytospermia and Varicocele. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, Vol. 2019, 7261842. doi: 10.1155/2019/7261842.
20. Moretti E., Collodel G., Mazzi L., Campagna M.S., Iacoponi F., Figura N. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertil. Steril.*, 2014, Vol. 102, no. 2, pp. 354-360.
21. Oh Y.S., Jo N.H., Park J.K., Gye M.C. Changes in inflammatory cytokines accompany deregulation of Claudin-11, resulting in inter-septal tight junctions in varicocele rat testes. *J. Urol.*, 2016, Vol. 196, no. 4, pp. 1303-1312.
22. Saxena P., Soni R., Randhawa V.S., Singh N. Can seminal IL-8 level be used as a marker of leukocytospermia and does it have any correlation with semen parameters in infertile couples? *J. Obstet. Gynaecol. India*, 2019, Vol. 69, no. 5, pp. 451-456.
23. Solomon M., Henkel R. Semen culture and the assessment of genitourinary tract infections. *Indian J. Urol.*, 2017, Vol. 33, no. 3, pp. 188-193.
24. Shiraishi K., Matsuyama H., Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *Int. J. Urol.*, 2012, Vol. 19, no. 6, pp. 538-550.
25. Tatem A.J., Brannigan R.E. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility. *Transl. Androl. Urol.*, 2017, Vol. 6, no. 4, pp. 722-729.
26. 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, e12685. doi: 10.1111/and. 12685.

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