

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Чурина Е.Г.^{1,2}, Уразова О.И.¹, Новикова Е.Г.^{3,4}, Селятицкая В.Г.³,
Троицкий А.В.³, Быстрова Т.Н.³

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

³ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

⁴ ООО «Региональный Медико-Диагностический Центр», г. Новосибирск, Россия

Резюме. В статье обобщены экспериментальные и клинические данные о фармакологических свойствах окисленного декстрана. Основной акцент сделан на иммунологическом механизме действия окисленного декстрана, в частности на его способности селективно активировать тканевые макрофаги, в том числе тестикулярные макрофаги, которые непосредственно участвуют в сперматогенезе. В экспериментальной части работы на модели нарушения сперматогенеза у крыс индуцированного введением эндотоксина *Escherichia coli*, показано, что окисленный декстран значительно снижает патоморфологические изменения в семенниках. При этом подобный эффект связан с активацией тканевых макрофагов и выделения ими соответствующих цитокинов, которые направлены на купирование воспалительного процесса и нормализацию микроциркуляторной гемодинамики. Представленные экспериментальные данные коррелируют с данными о высокой клинической эффективности окисленного декстрана при нарушениях сперматогенеза и мужском бесплодии. В клинической части работы по влиянию ректального введения окисленного декстрана у пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза показано, что окисленный декстран существенно увеличивает объем эякулята, концентрацию сперматозоидов в эякуляте и общее количество сперматозоидов. При этом окисленный декстран также способствует снижению количества лейкоцитов при анализе спермограмм и существенно снижает агглютинацию сперматозоидов, что свидетельствует о купировании хронического воспаления.

Адрес для переписки:

Чурина Елена Георгиевна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2
Тел.: 8 (913) 806-07-00.
E-mail: lena1236@yandex.ru

Address for correspondence:

Elena G. Churina
Siberian State Medical University
2 Moskovsky Trakt
Tomsk
634050 Russian Federation
Phone: +7 (913) 806-07-00.
E-mail: lena1236@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Чурина, О.И. Уразова, Е.Г. Новикова, В.Г. Селятицкая, А.В. Троицкий, Т.Н. Быстрова
«Иммунологические механизмы терапевтической эффективности окисленного декстрана при нарушениях сперматогенеза инфекционно-воспалительного генеза» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 5. С. 973-984.
doi: 10.15789/1563-0625-IMO-3137

© Чурина Е.Г. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.G. Churina, O.I. Urazova, E.G. Novikova, V.G. Selyatitskaya, A.V. Troitsky, T.N. Bystrova
“Immunological mechanisms of therapeutic efficacy of oxidized dextran in spermatogenesis disorders of infectious and inflammatory genesis”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 5, pp. 973-984.
doi: 10.15789/1563-0625-IMO-3137

© Churina E.G. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-IMO-3137

ческого инфекционно-воспалительного процесса у андрологических больных с бесплодием. Авторы связывают данные экспериментальных и клинических исследований в рамках единой концепции активации тканевых макрофагов и возможностью макрофагов менять свой фенотип в зависимости от микроокружения и особенностей течения инфекционно-воспалительного процесса. Такой подход подтверждается также клиническими данными о влиянии фенотипов макрофагов на лекарственную резистентность и тяжесть течения внутриклеточных инфекций, в частности туберкулеза. Анализ экспериментальных и клинических данных позволяет авторам предложить теоретическую модель механизма терапевтической эффективности окисленного декстрана при внутриклеточных инфекциях, которые наиболее часто встречаются в андрологической практике и являются триггерным фактором фатальных нарушений сперматогенеза, приводящих к мужскому бесплодию. Представленные авторами экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать окисленный декстран как весьма эффективное средство для лечения внутриклеточных инфекций, в том числе урогенитальных инфекций, вызывающих мужское бесплодие.

Ключевые слова: окисленный декстран, нарушения сперматогенеза, воспаление, инфекции, механизм действия, активация макрофагов, фенотипы макрофагов

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THERAPEUTIC EFFICACY OF OXIDIZED DEXTRAN IN SPERMATOGENESIS DISORDERS OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY GENESIS

Churina E.G.^{a,b}, Urazova O.I.^a, Novikova E.G.^{c,d}, Selyatitskaya V.G.^c, Troitsky A.V.^c, Bystrova T.N.^c

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^b National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

^c Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

^d JSC Regional Medical Diagnostic Center, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The article summarizes experimental and clinical data on the immunological properties of oxidized dextran. The study addresses pathophysiological effects of oxidized dextran, in particular, its ability to selectively activate tissue macrophages, including testicular macrophages, which are directly involved in spermatogenesis. In experimental part of the work, a rat model of spermatogenesis disorders was produced by injection of *Escherichia coli* endotoxin. We have shown that oxidized dextran significantly reduces pathomorphological changes in the testes. At the same time, such effect is associated with the activation of tissue macrophages and release of corresponding cytokines, which exert anti-inflammatory effects and normalize microcirculatory hemodynamics. The presented experimental data correlate with the sufficient results on the high clinical efficacy of oxidized dextran in spermatogenesis disorders and male infertility. Clinical part of this work concerned the effects of rectal administration of oxidized dextran in patients with severe spermatogenesis disorders. It was shown that oxidized dextran significantly increases the volume of ejaculate, the concentration of spermatozoa in the ejaculate, and the total number of spermatozoa. The authors link the data of experimental and clinical studies within the framework of a single concept of tissue macrophage activation and the ability of macrophages to change their phenotype depending on the microenvironment and characteristics of the infectious and inflammatory process. This approach is also confirmed by clinical data on the effect of macrophage phenotypes on drug resistance and severity of intracellular infections, in particular, tuberculosis. Analysis of experimental and clinical data allows the authors to propose a theoretical model for the mechanism of therapeutic effectiveness of oxidized dextran in intracellular infections. The bulk of data presented by the authors allow us to consider oxidized dextran as a quite effective tool for the treatment of intracellular infections, including urogenital infections causing male infertility.

Keywords: oxidized dextran, spermatogenesis disorders, inflammation, infections, mechanism of action, macrophage activation, macrophage phenotypes

Введение

В настоящее время среди этиологических факторов нарушения сперматогенеза инфекционно-воспалительные процессы рассматриваются как наиболее распространенные. Причем это относится не только к урогенитальным инфекциям, но также и к любым хроническим инфекционным процессам, вызываемых как бактериями и патогенными грибами, так и вирусами. Уже установлена корреляция мужской фертильности с герпесом, который исходно протекает в хронической форме [3]. Имеются данные о нарушениях сперматогенеза после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19 [1, 2]. В ряду внутриклеточных инфекций, оказывающих негативное влияние на сперматогенез, следует отметить, прежде всего, туберкулез и кандидоз [4, 10, 11]. Несмотря на морфологическое разнообразие инфекционных агентов, вызывающих нарушения сперматогенеза, от простейших вирусов до патогенных грибов можно выделить их общий характер влияния на иммунологический статус организма. В частности, речь идет о хронических воспалительных процессах, протекающих на фоне повышенной сенсibilизации с аутоиммунным компонентом в сочетании со снижением естественных механизмов иммунобиологической резистентности к инфекциям, в частности снижением активности клеточного звена иммунитета. Последнее, в основном, связано со снижением фагоцитарной активности макрофагов и незавершенностью фагоцитоза вследствие блокирования инфекционным агентом фагосома-лизосомального слияния в макрофагах. Если учесть, что макрофаги способны в зависимости от микроокружения менять свой фенотип с М1- (индукция преимущественно провоспалительных цитокинов) на М2-фенотип (индукция преимущественно противовоспалительных цитокинов), то становится очевидным, что поляризация макрофагального звена клеточного иммунитета может быть ключевым звеном при нарушениях сперматогенеза инфекционно-воспалительного генеза. При этом механизмы нарушения сперматогенеза могут носить как системный характер под влиянием цитокинового профиля крови, так и локальный статус на уровне герминативного эпителия яичек. Как известно, тестикулярные макрофаги являются важным звеном в процессе сперматогенеза, напрямую влияющими на сперматогенез. И в этом аспекте поляризация фенотипов тестикулярных макрофагов под действием измененного в результате инфекционно-воспалительного процесса системного характера цитокинового профиля может играть

доминирующую роль в нарушении сперматогенеза [14]. Если учесть, что оксид азота является стимулятором выработки тестостерона клетками Лейдига, то очевидно, что снижение активности популяции макрофагов в целом и тестикулярных макрофагов в частности является основным патофизиологическим механизмом хронизации инфекционно-воспалительного процесса и его негативного влияния на сперматогенез [14]. В связи с этим поиск эффективных и селективных активаторов макрофагов является весьма перспективным с патофизиологической точки зрения. В качестве перспективного фармакологического кандидата на роль активатора макрофагов с динамической поляризацией макрофагов для нас представлял интерес окисленный декстран. Окисленная форма декстрана проявляет высокую противовоспалительную активность, но при этом она не только усиливает фагоцитарную активность макрофагов, но и дополнительно повышает частоту фагосома-лизосомальных слияний в макрофагах, что крайне важно для эффективной борьбы с внутриклеточными инфекциями. Окисленная форма декстрана является основным биологически активным компонентом препарата «Андроксерт», который по имеющимся клиническим наблюдениям является эффективным средством лечения калькулезного простатита и восстановления сперматогенеза, особенно на фоне перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний [5]. Окисленная форма декстрана показала высокую лечебно-профилактическую активность в экспериментах *in vivo*, при системном воспалительном процессе, индуцированным внутрибрюшинным введением бактериального эндотоксина (липополисахарид (ЛПС) *Escherichia coli*) [9]. Есть данные, подтверждающие эффективность окисленного декстрана при туберкулезе, кандидозе и вирусных заболеваниях. Вместе с тем в настоящее время отсутствует единая концепция относительно механизма фармакологических эффектов окисленного декстрана. Предполагается, что триггерные механизмы активации макрофагов окисленным декстраном опосредованы через β -глюкановые рецепторы, локализованные в цитоплазматической мембране. Однако этот механизм может иметь место на уровне резидентных макрофагов и макрофагов, циркулирующих в крови. На уровне семенников возможен дополнительный механизм активации тестикулярных макрофагов за счет взаимодействия окисленного декстрана с асиалогликопротеиновыми (галактозными) рецепторами макрофагов, так как окисленный декстран наряду с карбонильными группами содержит и карбоксильные группы по типу сиало-

вых кислот. В качестве модели исследования особенностей поляризации фенотипов макрофагов при хроническом инфекционно-воспалительном процессе нами использованы иммунобиологические данные, полученные у больных туберкулезом, включая лекарственно резистентные формы. Данная модель позволяет наиболее полно, во взаимосвязи с фенотипами макрофагов, оценить основные патофизиологические особенности течения хронического инфекционно-воспалительного процесса с внутриклеточной персистенцией возбудителя заболевания, к которым относится не только *Mycobacterium tuberculosis*, но также и *Candida albicans*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma haemofelis*, а также практически все вирусы.

Цель данной работы — обобщить экспериментальные и клинические данные по фармакологическим свойствам окисленного декстрана в рамках концепции поляризации макрофагов для обоснования механизма лечебного действия окисленного декстрана при нарушениях сперматогенеза.

Материалы и методы

I. Клиническое исследование по поляризации макрофагов у больных туберкулезом

В качестве материала для исследования использовали образцы венозной крови 47 больных туберкулезом, 17 из которых имели лекарственно резистентную форму. Для выделения моноцитов из цельной крови с целью трансформации их в макрофаги использовали методику центрифугирования в градиенте фиколла плотностью 1,077 г/см³, с последующим иммуномагнитным разделением CD14⁺ клеток. Моноциты культивировали в полной питательной среде X-VIVO 10 с гентамицином и феноловым красным с добавлением колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) (5 нг/мл) в концентрации 1×10^6 клеток/мл с таким содержанием стимуляторов, таких как интерлейкин (IL) 4 (10 нг/мл) и интерферон γ (IFN γ) (100 нг/мл). Иммунофенотипирование макрофагов проводили с использованием моноклональных антител к CD80, CD86, HLA-DR, CD163, CD204 и CD206 на проточном цитометре Beckman Coulter CytoFLEX LX. Полученные данные анализировали с помощью программного приложения CytExpert 2.0. Исходный уровень IL-4 (10 нг/мл; PeproTech, США) и IFN γ (100 нг/мл; PeproTech, США) — стимулировали уровни секреции IL-1 β , IL-6, IL-10, TGF- β определяли с помощью иммуноферментного анализа ELISA. Полученные результаты были проанализированы с использованием статистических методов.

II. Клиническое исследование по оценке терапевтической эффективности окисленного декстрана в качестве селективного активатора макрофагов

В исследование включены 52 пациента с жалобами на отсутствие зачатия в паре более 1 года и с латентной фазой хронического простатита, когда отсутствовали общие признаки воспалительного процесса (температурная реакция, в анализах крови: лейкоцитоз, острофазные показатели), но было отмечено увеличение количества лейкоцитов в секрете простаты и эякуляте, ассоциированного с патоспермией. Возраст: $32 \pm 2,2$ года.

Больные были обследованы по общепринятой схеме, включая информацию по сбору жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и физических методов: были оценены основные витальные функции органов дыхания, кровообращения, желудочно-кишечного тракта (у всех они были — пределах возрастной нормы), а также — трансректальное пальцевое исследование простаты и пальпаторное исследование мошонки (в рамках объективного урологического обследования).

Пациенты были разделены на две репрезентативные группы: 1-я группа больных получала окисленный декстран ректально по схеме 1 раз в сутки в течение 10 дней, далее 20 дней через день; 2-я группа (группа сравнения) получала аналогичным образом плацебо в форме ректальных свечей, состоящих из масла какао.

Через 2 месяца от начала терапии пациенты сдавали спермограмму.

Оценку параметров эякулята выполняла международная сеть независимых клиничко-диагностических лабораторий в г. Новосибирске «СИТИ-ЛАБ» по рекомендациям ВОЗ 2010 года [7]: были описаны и проанализированы показатели спермограммы, отмеченные динамикой их величин в ходе лечебного процесса: объем эякулята (мл), концентрация сперматозоидов (млн/мл), общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн), количество лейкоцитов (млн/мл), выраженность агглютинации сперматозоидов (в усл. ед.).

Исследование было одобрено 31.05.2021 (Выписка из протокола заседания ЛЭК ООО «Региональный Медико-Диагностический Центр», № 2/2021 от 31.05.2021).

Пациенты были включены в исследование с информированного согласия и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (ВМА, Эдинбург, Шотландия, 2000), с учетом изыскяющего примечания п. 29, одобренного Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002).

Методы статистической обработки выбраны в зависимости от типа случайных величин. Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро—Уилка. Результаты ана-

лиза непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали t -критерий Стьюдента. Равенство дисперсий оценивали по F -критерию Фишера. При сравнении связанных выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости принимали за 0,05. Сравнение качественных признаков в небольших группах наблюдений проводили, применяя критерий χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 корпорации StatSoft (США) и Microsoft Office Excel, 2017 г. (США).

III. Экспериментальное исследование по оценке эффективности окисленного декстрана на модели ЛПС индуцированного нарушения сперматогенеза у крыс

Исследование выполнено на половозрелых особях крыс-самцов линии Wistar массой 180 – 200 г. Животные были разделены на 3 группы исследования по 5 животных:

1-я группа – крысы-самцы с однократным интраперитонеальным введением 2 мл 0,9%-ного раствора NaCl,

2-я группа – крысы-самцы с однократным интраперитонеальным введением ЛПС *E. coli* из расчета 50 мкг/кг массы тела,

3-я группа – крысы-самцы с однократным интраперитонеальным введением ЛПС *E. coli* из расчета 50 мкг/кг массы тела и интраперитонеальным введением 2 мл 2%-ного раствора окисленного декстрана.

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза на 3-и сутки после введения тестируемых веществ с соблюдением принципов гуманности директив Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации и в соответствии с требованиями правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Объектом гистологического исследования являлись фрагменты семенников крыс линии Wistar, которые фиксировали в нейтральном 10% буферном растворе формалина с последующей пробоподготовкой, изготовлением парафиновых блоков и гистологических стекол со срезами ткани семенников, окрашенными гематоксилином и эозином.

Визуализацию структурных изменений семенников осуществляли методом прямой свето-

вой микроскопии при увеличении $\times 200$. Морфометрическую оценку гистологических структур осуществляли в поперечных срезах извитых семенных канальцев с наиболее продвинутыми стадиями сперматогенеза в 10 произвольно взятых полях зрения при увеличении $\times 400$ с использованием морфометрической сетки на 100 точек площадью $3,64 \times 10^4$ мкм². При этом осуществляли подсчет численной плотности (N_{ai}) сперматозоидов в просвете канальца, ранних и поздних сперматид, сперматоцитов, сперматогоний, клеток Сертоли, клеток Лейдига, а также численную плотность (N_{ai}) сосудов перитубулярной зоны семенников, объемную плотность (V_v) интерстиция между извитыми семенными канальцами и объемную плотность (V_v) клеточной инфильтрации.

Исследование гистологических образцов осуществляли с помощью цифрового лабораторного светового оптического иммерсионного флуоресцентного поляризационного фазового микроскопа Olympus CX43 (Япония) с программным обеспечением для анализа изображений и фотоархивирования. Фотосъемку препаратов производили цифровой камерой MOTICAM S6 (Япония) с последующей обработкой изображения.

Помимо этого, определяли индекс созревания сперматогенных клеток – отношение суммы юных (сперматогонии, сперматоциты) и зрелых форм (сперматиды, сперматозоиды) сперматогенного эпителия.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ Statistica и Excel. Оценку достоверности статистических различий между показателями аналогичных параметров осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента. Достоверными считали отличия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

В I части клинического исследования было установлено, что тяжесть туберкулезного процесса зависит от поляризации макрофагов. Так, при исследовании цитокинового профиля макрофагов продемонстрировано снижение количества клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR, при трансформации *in vitro* CD14⁺ моноцитов крови в макрофаги у больных туберкулезом, что свидетельствует о функциональной фенотипической поляризации макрофагов в направлении M2, а также в направлении M2. Нарушение способности клеток к презентации антигена. Эта способность не зависит от условий индукции клеток *in vitro* (M1-активация IFN γ или M2-активация IL-4), клинической формы заболевания или чувствительности к лекарственным средствам. Мы обнаружили, что нестимулиро-

ванная и индуцированная $IFN\gamma$ (M1-активация) и IL-4 (M2-активация) *in vitro* секреция IL-10 и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) макрофагами у больных туберкулезом была выше, чем у здоровых доноров. В то же время секреция TGF- β *in vitro* менялась разнонаправленно в зависимости от типа индукции макрофагов; секреция увеличивалась при M1-стимуляции и снижалась при M2-стимуляции клеток. Самый высокий уровень нестимулированной *in vitro* секреции IL-10 и TGF- β наблюдался у больных ДТБ. Кроме того, у больных ЛТБ и лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) при трансформации макрофагов *in vitro* высокая секреция иммуносупрессивных цитокинов IL-10 и TGF- β положительно коррелирует с повышенной экспрессией скэвенджер-рецепторов CD163, CD204, CD206 на клетках, что соответствует регуляторному M2-фенотипу макрофагов. У больных ИТБ с лекарственно-устойчивым туберкулезом при трансформации макрофагов *in vitro* наблюдается высокий уровень экспрессии скэвенджер-рецепторов и молекул костимуляции CD80/CD86

на клетках в связи с гиперсекрецией цитокинов с провоспалительным действием (IL-1 β , IL-6), и противовоспалительная (IL-10, TGF- β) активность свидетельствует о поляризации дифференцировки макрофагов в субпопуляцию клеток с M1- и M2-фенотипами. Таким образом, было подтверждено, что поляризационный иммунопатогенез дифференцировки макрофагов *in vitro* в клетки с противовоспалительным (M2) или смешанным (M1/M2) фенотипом при туберкулезе легких обусловлен секрецией макрофагами профильных про- и противовоспалительных цитокинов, активность которых зависит от клинической формы заболевания, а также чувствительности к препарату.

Конечно, прежде всего, данный феномен относится к циркулирующей в системном кровотоке популяции макрофагов. Однако следует учитывать, что цитокиновый профиль сыворотки крови может напрямую влиять на активность резидентных макрофагов в органах и тестикулярных макрофагов в частности и полученные результаты могут объяснить степень нарушения сперматогенеза в зависимости от тяжести заболевания у больных туберкулезом с учетом активности клеточного звена иммунитета.

Во II части клинического исследования было установлено, что окисленная форма декстрана, являющаяся селективным рецептор-опосредованным активатором макрофагов, входящая в состав препарата «Андрозексперт», является весьма эффективным средством восстановления сперматогенеза у больных калькулезным простатитом. Как известно, в генезе калькулезного простатита инфекционно-воспалительный процесс является классическим триггерным механизмом воспаления предстательной железы, которое в динамике приводит к нарушению сперматогенеза и фертильности.

Объем эякулята среди больных 1-й группы увеличился с $2,54 \pm 0,15$ до $3,13 \pm 0,18$ (мл), что составило 23,23 %; * $p < 0,05$ (рис. 1).

Показатель концентрации сперматозоидов вырос с $26,40 \pm 4,18$ до $41,12 \pm 5,37$ (млн/мл) — на 55,75%; $p < 0,05$ (рис. 2), что привело к увеличению общего количества сперматозоидов в эякуляте на 88,5%, с $65,47 \pm 8,41$ до $123,41 \pm 12,33$ (млн шт.); * $p < 0,05$ (рис. 3).

Количество лейкоцитов в этой же группе уменьшилось в 2,8 раза: с $1,25 \pm 0,17$ до $0,44 \pm 0,10$ (млн/мл) — на 64,80%; * $p < 0,05$ (рис. 4).

Показатель выраженности агглютинации сперматозоидов сократился в 3 раза: с $0,52 \pm 0,07$ до $0,17 \pm 0,03$ — на 0,35 усл. ед., что ставило 67,31 %; * $p < 0,05$ (рис. 5).

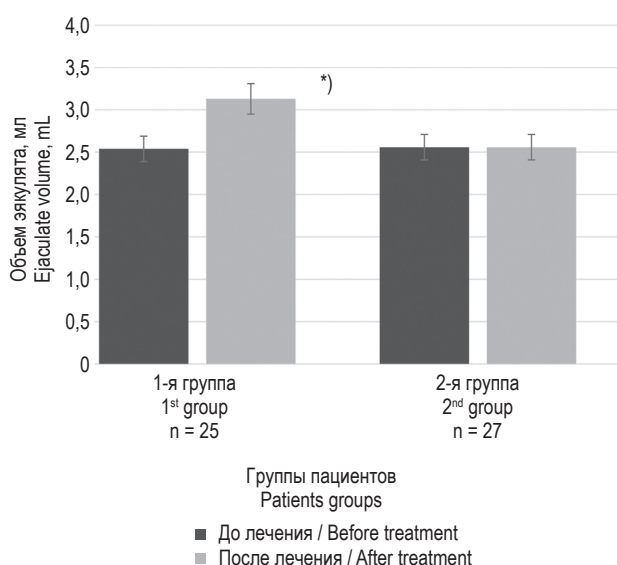


Рисунок 1. Динамика показателя объема эякулята (мл) при оценке результатов спермограммы в группах больных к окончанию лечения

Примечание. 1-я группа больных получала окисленный декстран ректально по схеме 1 раз в сутки в течение 10 дней, далее 20 дней через день; 2-я группа (группа сравнения) получала аналогичным образом плацебо в форме ректальных свечей, состоящих из масла какао.

Figure 1. Dynamics of the ejaculate volume index (ml) when evaluating the results of a spermiogram in groups of patients at the end of treatment

Note. The 1st group of patients received oxidized dextran rectally according to the scheme 1 time per day for 10 days, then every other day for 20 days; the 2nd group (comparison group) similarly received a placebo in the form of rectal suppositories consisting of cocoa butter.

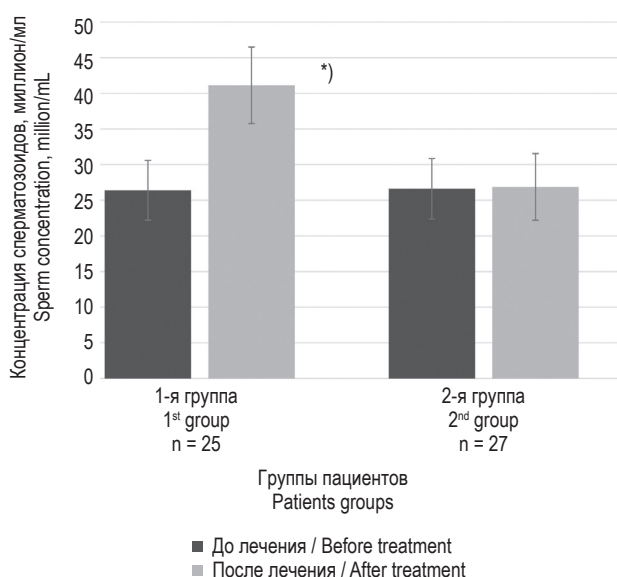


Рисунок 2. Динамика показателя концентрации сперматозоидов (млн/мл) при оценке результатов спермограммы в группах больных к окончанию лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Dynamics of the indicator of sperm concentration (million/mL) when evaluating the results of a spermogram in groups of patients at the end of treatment

Note. As for Figure 1.

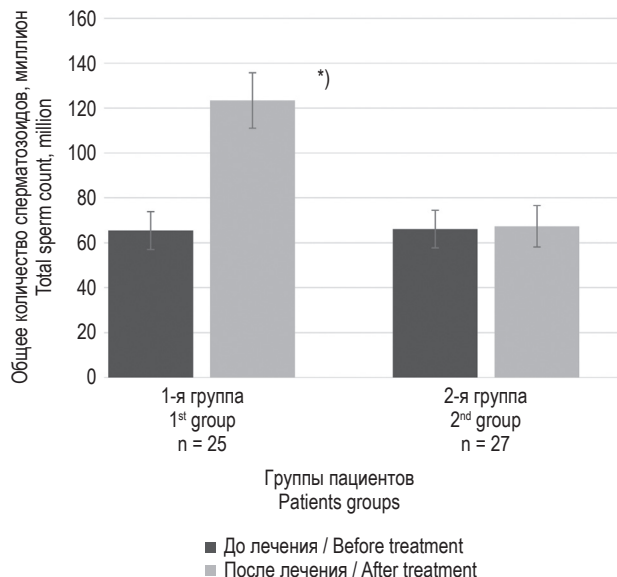


Рисунок 3. Динамика показателя общего количества сперматозоидов (млн) при оценке результатов спермограммы в группах больных к окончанию лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Dynamics of the indicator of the total number of spermatozoa (million) when evaluating the results of a spermogram in groups of patients at the end of treatment

Note. As for Figure 1.

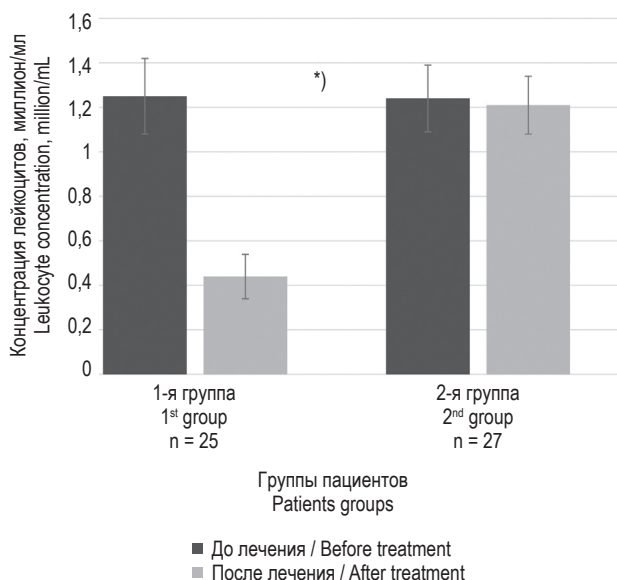


Рисунок 4. Динамика показателя количества лейкоцитов (млн/мл) при оценке результатов спермограммы в группах больных к окончанию лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 4. Dynamics of the indicator of the number of leukocytes (million/mL) when evaluating the results of a spermogram in groups of patients at the end of treatment

Note. As for Figure 1.

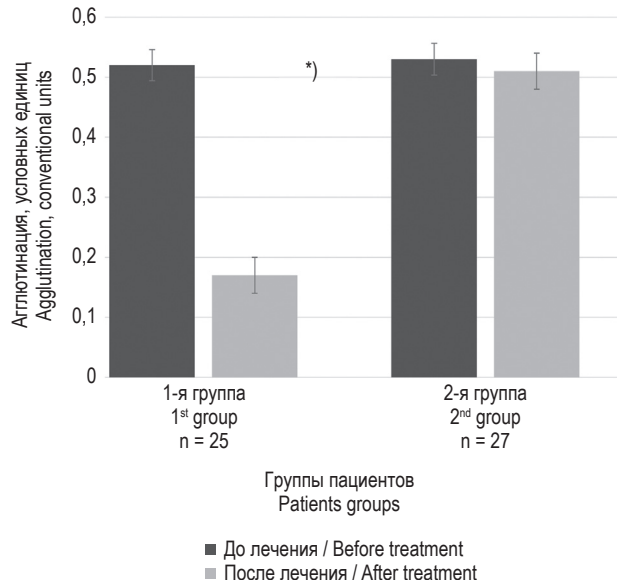


Рисунок 5. Динамика показателя агглютинации семенной жидкости (усл. ед.) при оценке результатов спермограммы в группах больных к окончанию лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 5. Dynamics of seminal fluid agglutination index (conditional units) when evaluating spermogram results in groups of patients at the end of treatment

Note. As for Figure 1.

Обсуждение

Положительное влияние свечей «АНДРО-ЭКСПЕРТ SV1» на сперматогенез у мужчин с хроническим простатитом, ассоциированным с вторичным бесплодием, обусловлено, вероятно, не только противовоспалительной активностью окисленного декстрана, но и его опосредованным «гонадотропоподобным действием». Этот эффект связан не со стимуляцией пролиферации сперматогониев, а с улучшением трофики тканей репродуктивных органов. При инфекционно-воспалительных процессах и индуцированном ими хроническом воспалении нарушается нормальная трофика тканей простаты и тестикул и, как следствие, — изменение эякулята и нарушение сперматогенеза. Ключевыми патогенетическими факторами патоспермии являются образование микротромбов в капиллярном русле тестикул, гипоксия и генерация клетками большого количества активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на клеточные мембраны. В условиях такого микроокружения нормальный сперматогенез невозможен. Окисленный декстран через гликановые рецепторы активирует макрофаги, локализованные в венозно-лимфатическом русле малого таза, включая активацию тестикулярных макрофагов. В результате такой активации тестикулярные макрофаги способны более эффективно фагоцитировать патогенные микроорганизмы, поддерживающие хроническое воспаление, экспрессировать и выделять во внеклеточную среду противовоспалительные цитокины, в том числе и тканевые протеиназы, которые обладают тромболитическим действием и восстанавливают нормальную гемодиализацию в капиллярах, устраняя гипоксию и снижая выработку токсичных активных форм кислорода [13]. Кроме того, установлено, что активированные макрофаги яичек выделяют 2,5-гидроксистерол, стерол, который может быть преобразован в тестостерон клетками Лейдига [12] и тем самым улучшать их сперматогенную функцию.

Одним из показателей жизнеспособности сперматозоидов является степень их агглютинации, которая зависит от качества семенной жидкости и иммунного статуса самих сперматозоидов. Достоверное снижение агглютинации, наряду с улучшением вышеперечисленных показателей, свидетельствуют о повышении секреторной активности половых желез, улучшении процесса сперматогенеза и повышении мужской фертильности в целом.

Уменьшение количества лейкоцитов в семенной жидкости больных этой же группы к окон-

чанию курса свидетельствует о наличии противовоспалительной активности окисленного декстрана, которая была показана нами ранее в экспериментах на животных (при моделировании гиперплазии простаты и бронхолегочной патологии) [6, 9] и обусловлена, главным образом, активацией макрофагов.

В экспериментальной части исследования на модели нарушения сперматогенеза, у крыс линии Wistar, индуцированного ЛПС *E. coli* было установлено, что окисленный декстран обладает высокой профилактической активностью, снижая морфологические критерии нарушения сперматогенеза (табл. 1).

Оценивая интегрально гистологическую картину по всем 3 группам животных и представленные в таблице 1 морфометрические данные можно однозначно утверждать, что через 3 суток после интраперитонеального введения ЛПС *E. coli* у крыс наблюдается отчетливая тенденция к снижению всех основных параметров сперматогенеза в сочетании с элементами асептического воспаления в виде отека интерстиции, полнокровия и клеточной инфильтрации. Данные изменения носят умеренный характер ввиду того, что в эксперименте использовалась низкая доза ЛПС *E. coli*, которая не приводит к фатальным нарушениям сперматогенеза, но позволяет оценить динамику патологического процесса при его коррекции окисленным декстраном. Так, у крыс 3-й группы, которым сразу же после интраперитонеального введения ЛПС *E. coli* вводили 2%-ный раствор окисленного декстрана в сравнении с животными 2-й группы, все показатели сперматогенеза были выше. Подобная тенденция наиболее отчетливо проявляется по показателю численной плотности сперматозоидов в просвете канальца, который в 3-й группе животных практически приближается к значению показателя в 1-й группе и значительно выше, чем у животных 2-й группы. При этом следует отметить, что у животных 3-й группы, в сравнении с животными 2-й группы, морфологические проявления гемодиализаторных нарушений в виде отека интерстиция выражены в меньшей степени. Однако показатели объемной плотности клеточной инфильтрации интерстиция между извитыми семенными канальцами и численной плотности сосудов межканальцевой зоны семенников у животных 3-й группы, напротив несколько выше, чем у животных 2-й группы, что может свидетельствовать об улучшении местного кровотока и активации резидентных тестикулярных макрофагов в ответ на индуцированное интраперитонеальное введение ЛПС *E. coli*. Подобная динамика может сви-

ТАБЛИЦА 1. СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕМЕННИКОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ В/Б ВВЕДЕНИЯ ЛПС *E. coli* И ИХ ПРОФИЛАКТИКА В/Б ВВЕДЕНИЕМ 2%-НОГО РАСТВОРА ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА ($M \pm m$)

TABLE 1. STRUCTURAL CHANGES IN THE TESTES OF WHITE RATS AFTER INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF *E. coli* LPS AND THEIR PREVENTION BY INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF A 2% SOLUTION OF OXIDIZED DEXTRAN 40 kDa ($M \pm m$)

Параметры Options		Группы исследования Study groups		
		1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group
Численная плотность, Nai Numerical density, Nai	извитых семенных канальцев convoluted seminiferous tubules	30,83±1,37	29,94±1,86	32,98±1,86
	клеток Сертоли sertoli cell	20,89±1,26	17,52±1,24 ^α	18,87±1,45
	клеток Лейдига leydig cells	11,23±1,39	10,75±1,15	13,87±1,47 ^β
	сперматоцитов spermatocytes	38,74±1,26	29,80±1,25 ^α	37,29±1,47 ^β
	сперматогоний spermatogonia	48,97±1,35	39,71±1,53	49,34±1,38
	сперматид spermatid	33,14±1,52	24,81±1,46 ^α	27,79±1,74 ^α
	сперматозоидов в просвете канальца spermatozoa in the lumen of the tubule	300,87±15,23	239,71±11,35 ^α	299,64±13,32 ^β
	сосудов перитубулярной зоны семенников vessels of the peritubular zone of the testes	7,98±0,62	9,28±0,74	11,21±1,23 ^α
Объемная плотность, Vv Bulk density, Vv	межканальцевой интерстициальной ткани intertubular interstitial tissue	8,25±0,87	12,74±1,24 ^α	10,47±1,20 ^β
	клеточной инфильтрации интерстиция между извитыми семенными канальцами cellular infiltration of the interstitium between the convoluted seminiferous tubules	—	5,64±0,32	7,12±0,46 ^β

Примечание. ^α – достоверность отличий величин аналогичных параметров от показателей 1-й группы; ^β – достоверность отличий величин аналогичных параметров между показателями 2-й и 3-й групп. При $p \leq 0,05$.

Note. ^α, reliability of differences in the values of similar parameters from the indicators of group 1; ^β, reliability of differences in the values of similar parameters between indicators of groups 2 and 3. At $p \leq 0.05$.

детельствовать о том, что окисленный декстран в условиях эксперимента проявляет умеренное противовоспалительное действие, которое ранее было детально изучено на различных моделях *in vivo*. Надо отметить, что в данной модели *in vivo* нарушение сперматогенеза носит не прямой, а в большей степени, опосредованный характер, вследствие острой иммунологической реакции

на интраперитонеальное введение ЛПС *E. coli* по типу системного асептического воспаления.

Выводы

Полученные экспериментальные и клинические данные позволяют оценить возможность использования окисленного декстрана в качестве перспективного средства профилактики

и коррекции нарушений сперматогенеза, обусловленных действием инфекционных агентов бактериальной и/или вирусной этиологии. В качестве наиболее вероятного иммунологического механизма эффективности окисленного декстрана при нарушениях сперматогенеза можно рассматривать его способность к рецепторопосредованной активации макрофагов, которая может сопровождаться их фенотипической поляризацией, определяющей положительную

динамику клинического течения хронических инфекционно-воспалительных процессов, ассоциированных с андрологической патологией. Однако механизмы реализации положительных протективных свойств окисленного декстрана в отношении нарушений сперматогенеза, обусловленного повреждением ткани семенников патологическими агентами инфекционной этиологии, нуждаются в дальнейшем комплексном подробном изучении.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Елагин В.В., Киселева Ю.Ю., Вечорко В.И., Степанян А.А., Дашко А.А., Дорошенко Д.А. Влияние COVID-19 и других вирусных инфекций на мужскую фертильность (обзор литературы) // Проблемы репродукции, 2020. Т. 26, № 6. С. 77-82. [Adamyan L.V., Elagin V.V., Kiseleva Yu.Yu., Vechorko V.I., Stepanian A.A., Dashko A.A., Doroshenko D.A. Impact of COVID-19 and other viral infections on male fertility (literature review). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*, 2020, Vol. 26, no. 6, pp. 77-82 (In Russ.)]
2. Демяшкин Г.А., Коган Е.А., Ходжаян А.Б., Демура Т.А., Гевандова М.Г., Щекин В.И., Зорин И.А., Болдырев Д.В. Влияние SARS-CoV-2-инфекции на мужскую и женскую репродуктивную систему (метаанализ) // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2020. Т. 15, № 4. С. 582-586. [Demyashkin G.A., Kogan E.A., Hodzhiyan A.B., Demura T.A., Gevandova M.G., Shhekin V.I., Zorin I.A., Boldyrev D.V. Effect of SARS-CoV-2 infections on the male and female reproductive system (meta-analysis). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*, 2020, Vol. 15, no. 4, pp. 582-586. (In Russ.)]
3. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Брагина Е.Е., Юрлов К.И., Куц А.А. Роль герпесвирусов при мужском бесплодии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение, 2021. Т. 5, № 3. С. 123-129. [Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Bragina E.E., Yurlov K.I., Kushch A.A. The role of herpes viruses in male infertility. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*, 2021, Vol. 5, no. 3, pp. 123-129. (In Russ.)]
4. Кульчавеня Е.В. Туберкулез предстательной железы и сексуальные проблемы при туберкулезе // Вестник урологии, 2014. № 3. С. 20-49. [Kulchavenya E.V. Tuberculosis of the prostate and sexual problems in tuberculosis. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology*, 2014, no. 3, pp. 20-49. (In Russ.)]
5. Новикова Е.Г., Троицкий А.В., Ука Г.У. Применение ректальных свечей с окисленным декстраном при калькулезном простатите // Урология, 2021. № 6. С. 127-129. [Novikova E.G., Troitsky A.V., Uka G.U. The use of rectal suppositories with oxidised dextran for calculous prostatitis. *Urologiya = Urology*, 2021, no. 6, pp. 127-129. (In Russ.)]
6. Новикова Е.Г., Троицкий А.В., Ука Г.У., Селятицкая В.Г. Экспериментальное исследование эффективности ректальных свечей с окисленным декстраном при гиперплазии предстательной железы // Урология, 2021. № 5. С. 59-61. [Novikova E.G., Troitsky A.V., Uka G.U., Selyaticzkaya V.G. Experimental study on the efficiency of rectal suppositories with oxidized dextran in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urology*, 2021, no. 5, pp. 59-61. (In Russ.)]
7. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека / Пер. с англ. Н.П. Макарова; Науч. ред. рус. пер. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen/ Translated from English by N.P. Makarova; Scientific editor of the Russian translation L.F. Kurilo. 5th ed]. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p.
8. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Пацап О.И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры и методы. Часть II // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация, 2021. Т. 1, № 2. С. 65-79. [Sapozhkova Zh.Yu., Milovanova G.A., Patsap O.I. Laboratory diagnostics of male infertility. Biomarkers and methods. Part II. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya = Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*, 2021, Vol. 1, no. 2, pp. 65-79. (In Russ.)]
9. Троицкий А.В., Черданцева Л.А., Быстрова Т.Н., Новикова Е.Г., Ука Г.У., Гришин О.В., Лядов Е.А. Перспективы применения окисленного декстрана для профилактики вирусных пневмоний и фиброза легких // Медицинский альянс, 2021. Т. 9, № 4. С. 45-53. [Troitskiy A.V., Cherdantseva L.A., Bystrova T.N., Novikova E.G., Uka G.U., Grishin O.V., Lyadov E.A. Prospects for the use of oxidized dextran for the prevention of viral pneumonia and pulmonary fibrosis. *Meditsinskiy alyans = Medical Alliance*, 2021, Vol. 9, no. 4, pp. 45-53. (In Russ.)]

10. Щербань М.Н. Влияние противотуберкулезной и простатотропной терапии на репродуктивную систему мужчин, страдающих туберкулезом легких // Сибирский медицинский журнал, 2008. № 2. С. 42-44. [Shcherban M.N. Influence of antitubercular and prostatotropic therapies on reproductive system of men with tuberculosis of lungs. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2008, no. 2, pp. 42-44. (In Russ.)]
11. Burrello N., Salmeri M., Perdichizzi A., Bellanca S., Pettinato G., D'Agata R., Vicari E., Calogero A.E. Candida albicans experimental infection: effects on human sperm motility, mitochondrial membrane potential and apoptosis. *Reprod. Biomed. Online*, 2009, Vol. 18, no. 4, pp. 496-501.
12. Lukyanenko Y.O., Chen J.J., Hutson J.C. Production of 25-hydroxycholesterol by testicular macrophages and its effects on Leydig cells. *Biol. Reprod.*, 2001, Vol. 64, no. 3, pp. 790-796.
13. Figueiredo A.F.A., Wnuk N.T., Vieira C.P., Gonçalves M.F.F., Brener M.R.G., Diniz A.B., Antunes M.M., Castro-Oliveira H.M., Menezes G.B., Costa G.M.J. Activation of C-C motif chemokine receptor 2 modulates testicular macrophages number, steroidogenesis, and spermatogenesis progression. *Cell Tissue Res.*, 2021, Vol. 386, no. 1, pp. 173-190.
14. Yu W., Zheng H., Lin W., Tajima A., Zhang Y., Zhang X., Zhang H., Wu J., Han D., Rahman N.A., Korach K.S., Gao G.F., Inoue I., Li X. Estrogen promotes Leydig cell engulfment by macrophages in male infertility. *J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 124, no. 6, pp. 2709-2721.

Авторы:

Чурина Е.Г. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры природных соединений, медицинской и фармацевтической химии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Уразова О.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Новикова Е.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; врач — уролог-андролог ООО «Региональный Медико-Диагностический Центр» г. Новосибирск, Россия

Authors:

Churina E.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Professor, Department of Natural Compounds, Medical and Pharmaceutical Chemistry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Urazova O.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Novikova E.G., PhD (Medicine), Senior Researcher, Endocrinology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Urologist-Andrologist, JSC Regional Medical and Diagnostic Center, Novosibirsk, Russian Federation

Селятицкая В.Г. — д.б.н., профессор, директор Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Троицкий А.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Быстрова Т.Н. — научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Selyatitskaya V.G., PhD, MD (Biology), Professor, Director, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Troitsky A.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, Head, Laboratory of Biocompatible Nanoparticles, Nanomaterials and Targeted Delivery Systems, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Bystrova T.N., Researcher, Laboratory of Biocompatible Nanoparticles, Nanomaterials and Targeted Delivery Systems, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 09.11.2024

Отправлена на доработку 19.11.2024

Принята к печати 22.03.2025

Received 09.11.2024

Revision received 19.11.2024

Accepted 22.03.2025