

УДК 618.146:616.98-053.7:612.017.1-08

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ НА СИСТЕМНОМ УРОВНЕ**Набиева У.П.<sup>1</sup>, Ярмухамедов А.С.<sup>1</sup>, Агзамова Т.А.<sup>2</sup><sup>1</sup> Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,<sup>2</sup> Ташкентский государственный медицинский университет

## XULOSA

**Dolzarbliqi.** Bepushtlik polietiolitik kasallik bo'lib, uning darajasini o'rganish fertilligi buzilgan bemorlarni davolashning tegishli taktikasini, prognozni baholashni va davolanishning istiqbolini aniqlash imkonini beradigan zamonaviy universal markerlarni talab etadi. Bepusht nikoh tuzilmasida erkak omilining o'sishi va sperma sifatining yomonlashishi tendentsiyasi mavjud muammoni yaqindan o'rganish zarurligini taqozo etmoqda.

**Maqsad** erkaklar bepushtligida immun yallig'lanish ko'rsatkichlarini tizimli darajada o'rganishdan iborat edi.

**Material va usullar.** Urologiya va andrologiya kafedrasida negizida urologiya bo'limida diagnostika tekshiruv va stasionar davolanishdan o'tgan reproduktiv tizimning turli kasalliklariga chalingan 338 nafar erkak tekshiruvdan o'tkazildi

**Natijalar va xulosa.** Eng yaqqol o'zgarishlar sekretor bepushtlikda aniqlangan bo'lib, bunda IL-2 pasayishi fonida IL-6 va TNF- $\alpha$ 'ning maksimal darajada oshgani qayd etildi. Bu surunkali yallig'lanishga qarshi javob va sitokinlarning spermatogenez jarayonlariga mumkin bo'lgan zararli ta'sirini ko'rsatadi. Ekskretor bepushtlikda ham T-hujayra, ham yallig'lanishga qarshi immunitet bo'g'inlari faollashgani aniqlandi, bu reproduktiv traktning obstruktiv-yallig'lanish o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Idiopatik bepushtlikda sitokin siljishlari kamroq namoyon bo'ldi, bu yorqin tizimli yallig'lanish reaksiyasiz yashirin immunoregulyator buzilishlar mavjudligini aks ettirishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** erkaklar bepushtligi, immun yallig'lanish, interleykin 6, interleykin 2, o'sma nekrozi omili - alfa.

Проблема бесплодия в настоящее время сохраняет высокую медико-социальную значимость, поскольку бесплодие затрагивает значительную часть лиц репродуктивного возраста и оказывает выраженное влияние не только на демографические показатели, но и на качество жизни, психоэмоциональное

## SUMMARY

**Relevance.** Infertility is a polyetiological disease and requires modern universal markers, the study of the level of which would allow determining the appropriate tactics for managing patients with impaired fertility, assessing the prognosis and the prospects of treatment. In the structure of infertile marriage, the tendency towards an increase in the male factor and a deterioration in the quality of sperm dictates the need to closely study the existing problem.

**The aim** was studying immunoinflammatory indicators at the systemic level in male infertility.

**Materials and methods.** A total of 338 men with various reproductive system diseases were examined, who underwent diagnostic examination and inpatient treatment in the urology department based on the Department of Urology and Andrology.

**Results and conclusion.** The most pronounced disorders were detected in secretory infertility, where the maximum increase in IL-6 and TNF- $\alpha$  was noted against the background of a decrease in IL-2. This indicates the predominance of a chronic pro-inflammatory response and the possible damaging effect of cytokines on spermatogenesis processes. Excretory infertility revealed activation of both T-cell and proinflammatory immunity, which may be associated with obstructive-inflammatory changes in the reproductive tract. In idiopathic infertility, cytokine shifts were less pronounced, which may reflect the presence of latent immunoregulatory disorders without a vivid systemic inflammatory response.

**Keywords:** male infertility, immunoinflammation, interleukin-6, interleukin-2, tumor necrosis factor-alpha.

состояние супружеских пар и доступность специализированной медицинской помощи. Особое значение имеет мужской фактор бесплодия, поскольку нарушения репродуктивной функции у мужчин могут быть связаны как с изменениями сперматогенеза, так и с патологией транспорта сперматозоидов, воспали-

тельными заболеваниями урогенитального тракта, эндокринными нарушениями, варикоцеле, инфекционными процессами и идиопатическими механизмами. В современных представлениях мужское бесплодие рассматривается не только как изолированное нарушение сперматогенеза, но и как мультифакторное состояние, в формировании которого участвуют иммунные, воспалительные, метаболические, сосудистые, эндокринные и оксидативные механизмы.

Одним из наиболее перспективных направлений изучения патогенеза мужского бесплодия является оценка цитокинового статуса. Цитокины являются ключевыми регуляторами межклеточного взаимодействия, иммунного ответа, воспаления и тканевого гомеостаза. В физиологических условиях они участвуют в поддержании иммунологической толерантности в органах мужской репродуктивной системы, регуляции функции клеток Сертоли и Лейдига, а также обеспечении нормального микроокружения для сперматогенеза. Однако при хроническом воспалении, инфекции, варикоцеле, обструктивных изменениях и других патологических состояниях цитокиновая регуляция может нарушаться, что сопровождается формированием провоспалительного фона и повреждением репродуктивных тканей.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение иммуновоспалительных показателей на системном уровне при мужском бесплодии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 338 мужчин с различными заболеваниями репродуктивной системы, проходивших диагностическое обследование и стационарное лечение в урологическом отделении на базе кафедры урологии и андрологии РЦПКМР.

На основании результатов оценки качественно-количественных характеристик эякулята были сформированы следующие клинические группы: 1-я основная группа – пациенты с экскреторной формой бесплодия, обусловленной признаками обструкции семявыводящих путей, – 96 мужчин, что составило 28,4% от числа обследованных больных с изучаемой патологией. 2-я основная группа – пациенты с секреторной формой бесплодия – 173 мужчины, или 51,3%. В дальнейшем данная группа была разделена на три подгруппы в зависимости от предполагаемого этиопатогенетического варианта нарушения сперматогенеза: 1-я подгруппа – 62 мужчины с бесплодием эндокринного генеза, что составило 35,9%; 2-я подгруппа – 70 мужчин с варикоцеле, или 40,1%; 3-я подгруппа – 41 мужчина с бесплодием инфекционного генеза, или 24,0%.

3-я основная группа была представлена пациентами с идиопатическим бесплодием неустановленной этиологии – 69 мужчин, что составило 20,3%.

В качестве группы сравнения были обследованы 20 практически здоровых мужчин фертильного возраста с сохранённой репродуктивной функцией и нормальными показателями эякулята.

Возраст обследованных больных варьировал от 25 до 46 лет. Средний возраст мужчин составил  $32,8 \pm 0,2$  года, что указывает на преобладание лиц активного репродуктивного возраста.

Продолжительность бесплодного брака составляла от 1 до 5 лет у 205 мужчин, что соответствовало 60,7% наблюдений. У 87 больных, или 25,7%, длительность бесплодия находилась в пределах от 6 до 10 лет. Ещё 46 мужчин, что составило 13,6%, не имели детей при продолжительности брака более 10 лет. Средняя длительность бесплодного брака составила  $3,6 \pm 0,2$  года.

При анализе жалоб установлено, что наряду с основной жалобой на нарушение репродуктивной функции у значительной части больных выявлялись сопутствующие урогенитальные симптомы. Так, болевой синдром отмечался у 139 мужчин, что составило 41,0% наблюдений. Дизурические расстройства были зарегистрированы у 98 больных, или 29,0%. Простаторея выявлялась у 37 мужчин, что соответствовало 10,9% случаев.

Оценка структуры сопутствующей соматической патологии показала, что у больных с экскреторной и идиопатической формами бесплодия гипертоническая болезнь встречалась относительно чаще и составляла 12,4% и 10,7% соответственно. Ишемическая болезнь сердца в анамнезе наиболее часто регистрировалась у больных 3-й группы – в 8,6% случаев, что было выше по сравнению с группами экскреторного и секреторного бесплодия, где данный показатель составил 5,1% и 6,3% соответственно.

Заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, хронический гастрит, язвенную болезнь желудка, а также патологию гепатобилиарной системы, чаще выявлялись у больных 1-й группы – в 17,6% случаев. В группе секреторного бесплодия частота данной патологии составила 15,4%, а в группе идиопатического бесплодия – 14,2%.

Заболевания ЛОР-органов, включая аллергический ринит, хронический тонзиллит и синуситы, наиболее часто регистрировались у больных с идиопатическим бесплодием и составили 11,4%. Эндокринные нарушения преимущественно выявлялись у мужчин с секреторной формой бесплодия, что согласуется с патогенетическими особенностями данной формы репродуктивной дисфункции. В то же время заболевания желудочно-кишечного тракта были более характерны для больных с экскреторным бесплодием.

Среди сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы наиболее часто встречался простатит. Его частота составила 30-32% среди 338 больных с изучаемыми формами мужского бесплодия, что подчёркивает значимость хронических воспалительных процессов урогенитального тракта в структуре факторов, ассоциированных с нарушением мужской фертильности.

Концентрацию иммуновоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$ ) проводили в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест наборов «АО Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и (BIOMERICA, INC., Nordic Bioscience Diagnostics, USA).

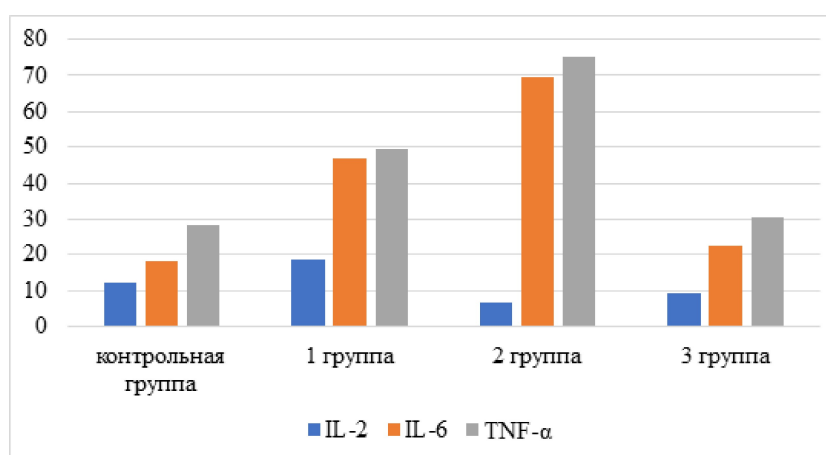
#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ цитокинового профиля у обследованных мужчин выявил выраженные межгрупповые различия, отражающие неодинаковую степень вовлечения иммуновоспалительных механизмов в патогенез различных форм мужского бесплодия. Оценивались концентрации ключевых цитокинов – IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые характеризуют активность клеточного иммунного ответа, системного воспаления, макрофагально-моноцитарного звена и цитокин-опо-

средованного повреждения тканей репродуктивной системы (рис.).

У мужчин контрольной группы уровень IL-2 составил  $12,3 \pm 1,0$  пг/мл, IL-6 –  $18,2 \pm 1,7$  пг/мл, TNF- $\alpha$  –  $28,6 \pm 2,1$  пг/мл, что отражает физиологический диапазон цитокиновой активности у практически здоровых мужчин фертильного возраста.

В 1-й группе, представленной больными с экскреторной формой бесплодия, уровень IL-2 был повышен до  $18,7 \pm 2,4$  пг/мл, что примерно в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе. Одновременно отмечалось значительное увеличение концентрации IL-6 до  $46,8 \pm 1,9$  пг/мл, то есть более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. Уровень TNF- $\alpha$  также был повышен и составил  $49,3 \pm 1,5$  пг/мл, что приблизительно в 1,7 раза превышало контрольные значения.



Имуновоспалительные показатели (пг/мл) у обследованных мужчин.

Такая цитокиновая картина у больных с экскреторным бесплодием может свидетельствовать о наличии хронического воспалительного процесса в органах репродуктивного тракта, прежде всего на уровне придаточных половых желёз, простаты, семявыводящих путей или эпидидимиса. Повышение IL-2 указывает на активацию Т-клеточного звена иммунитета, что может быть связано с антигенной стимуляцией при хроническом воспалении или обструктивных изменениях. Одновременно увеличение IL-6 и TNF- $\alpha$  отражает активацию врождённого иммунного ответа, моноцитарно-макрофагальной системы и усиление продукции медиаторов воспаления, способных повреждать эпителий семявыводящих путей, изменять состав семенной плазмы и ухудшать условия для транспорта сперматозоидов.

Особенно выраженные изменения цитокинового профиля были выявлены во 2-й группе больных с секреторной формой бесплодия. В данной группе уровень IL-2, напротив, был снижен до  $6,7 \pm 0,4$  пг/мл, что почти в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе, и в 2,8 раза ниже, чем у больных с экскреторной формой бесплодия. При этом концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  достигали максимальных значений среди всех обследованных групп: IL-6 составил  $69,5 \pm 2,3$  пг/мл, а TNF- $\alpha$  –  $75,2 \pm 2,5$  пг/мл. По сравнению с контрольной

группой уровень IL-6 был повышен примерно в 3,8 раза, а TNF- $\alpha$  – в 2,6 раза.

Данная особенность имеет важное патогенетическое значение. Снижение IL-2 на фоне резкого повышения IL-6 и TNF- $\alpha$  может отражать дисбаланс между клеточным иммунным ответом и провоспалительной активацией врождённого иммунитета. IL-2 является одним из ключевых цитокинов, обеспечивающих пролиферацию и функциональную активность Т-лимфоцитов, включая регуляторные Т-клетки. Его снижение может свидетельствовать об истощении Т-клеточного звена, нарушении иммунорегуляции или смещении иммунного ответа в сторону хронического воспаления с преобладанием моноцитарно-макрофагальных и цитотоксических механизмов.

Максимальные значения IL-6 и TNF- $\alpha$  у больных с секреторным бесплодием указывают на выраженную системную и локальную воспалительную реакцию, которая может оказывать прямое неблагоприятное влияние на сперматогенез. IL-6 способен нарушать функцию клеток Сертоли и Лейдига, изменять микроокружение семенных канальцев, усиливать окислительный стресс и способствовать нарушению созревания сперматозоидов. TNF- $\alpha$ , в свою очередь, обладает выраженным цитотоксическим и проапоптотическим действием, может индуцировать апоптоз

герминативных клеток, повреждение гематотестикулярного барьера и снижение функциональной активности сперматогенного эпителия. Поэтому наиболее выраженное повышение IL-6 и TNF- $\alpha$  именно во 2-й группе согласуется с тем, что секреторное бесплодие непосредственно связано с нарушением процессов сперматогенеза.

В 3-й группе больных с идиопатическим бесплодием изменения цитокинового профиля были менее выраженными. Уровень IL-2 составил  $9,4 \pm 1,3$  пг/мл, что ниже контрольного значения, однако выше, чем у больных с секреторным бесплодием. Концентрация IL-6 была равна  $22,6 \pm 1,6$  пг/мл, что лишь умеренно превышало показатель контрольной группы. Уровень TNF- $\alpha$  составил  $30,7 \pm 2,1$  пг/мл и был близок к значениям контроля.

Такая картина свидетельствует о том, что при идиопатическом бесплодии выраженная системная провоспалительная активация, характерная для секреторной формы, отсутствует либо проявляется значительно слабее. Однако умеренное снижение IL-2 может указывать на наличие скрытых иммунорегуляторных нарушений, которые не сопровождаются ярко выраженным повышением классических провоспалительных цитокинов. Это позволяет предположить, что у части больных с идиопатическим бесплодием репродуктивные нарушения могут быть связаны не столько с манифестным воспалением, сколько с тонкими изменениями иммунной регуляции, нарушением локальной иммунной толерантности, аутоиммунными механизмами или функциональными изменениями в системе «иммунитет – сперматогенез».

Сравнительный анализ показал, что наиболее благоприятный цитокиновый профиль был характерен для больных с секреторной формой бесплодия. Именно в этой группе наблюдалось сочетание выраженного повышения IL-6 и TNF- $\alpha$  с одновременным снижением IL-2. Такой вариант цитокинового дисбаланса может рассматриваться как признак хронического иммуновоспалительного повреждения тестикулярной ткани и нарушения регуляции сперматогенеза.

У больных с секреторным бесплодием, напротив, повышение всех трёх цитокинов, включая IL-2, может отражать более активный воспалительно-иммунный ответ, связанный преимущественно с обструктивно-воспалительными изменениями в семявыводящих путях. При этом сохранение или повышение IL-2 может указывать на относительную сохранность Т-клеточной реактивности.

У больных с идиопатическим бесплодием цитокиновые изменения носили умеренный характер, что подчёркивает гетерогенность данной формы заболевания. Вероятно, у этой категории больных могут преобладать субклинические иммунные, метаболические, оксидативные или молекулярно-генетические механизмы, не всегда сопровождающиеся выраженным повышением системных провоспалительных медиаторов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что различные формы мужского бесплодия характеризуются неодинаковым цитокиновым профилем. Для секреторного бесплодия более характерна активация Т-клеточного и провоспалительного звеньев иммунитета, для секреторного бесплодия – выраженный провоспалительный цитокиновый дисбаланс с преобладанием IL-6 и TNF- $\alpha$  на фоне снижения IL-2, а для идиопатического бесплодия – умеренные иммунорегуляторные изменения без значительной системной воспалительной реакции.

Полученные результаты позволяют рассматривать IL-6 и TNF- $\alpha$  как наиболее информативные маркеры воспалительно-цитокиновой активности при секреторной форме мужского бесплодия, тогда как IL-2 может отражать состояние Т-клеточного звена иммунитета и степень нарушения иммунорегуляторных механизмов. В совокупности эти данные подтверждают участие иммуновоспалительных процессов в патогенезе мужского бесплодия и обосновывают необходимость комплексной оценки цитокинового статуса у больных с различными клинико-патогенетическими формами нарушения фертильности.

#### ВЫВОДЫ:

Проведённый анализ показал, что у мужчин с бесплодием формируется выраженный цитокиновый дисбаланс, степень и направленность которого зависят от клинико-патогенетической формы заболевания. Наиболее выраженные нарушения выявлены при секреторном бесплодии, где отмечено максимальное повышение IL-6 и TNF- $\alpha$  на фоне снижения IL-2. Это свидетельствует о преобладании хронического провоспалительного ответа и возможном повреждающем влиянии цитокинов на процессы сперматогенеза. При секреторном бесплодии выявлена активация как Т-клеточного, так и провоспалительного звеньев иммунитета, что может быть связано с обструктивно-воспалительными изменениями репродуктивного тракта. При идиопатическом бесплодии цитокиновые сдвиги были менее выражены, что может отражать наличие скрытых иммунорегуляторных нарушений без яркой системной воспалительной реакции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сизоненко М.Л., Брюхин Г.В., Шереметьева М.А. Проблема мужского бесплодия: возможные пути решения (обзор литературы) Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. № 2. – С. 90-92.
2. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Камарина Р.А., Божедомова А.В., Корнеев И.А., Камалов А.А. Критерии дифференциальной диагностики мужского иммунного бесплодия. Вестник урологии. – 2025. – Т. 13. № 3. – С. 30-38.
3. Fomicheva O, Korpela MH, Chernyshov PV, Kippola T, Huhtaniemi I, Toppari J, Poutanen M. Exploring the interplay between inflammation and male fertility. FEBS J. 2025;292(13):3321-3349.

- Gupta S, Sharma R, Agarwal A, Boitrelle F, Finelli R, Farkouh A, et al. Antisperm Antibody Testing: A Comprehensive Review of Its Role in the Management of Immunological Male Infertility and Results of a Global Survey of Clinical Practices. *World J Mens Health*. 2022;40(3):380-398.
- Leathersich S, Hart RJ. Immune infertility in men. *Fertil Steril*. 2022;117(6):1121-1131.
- Sciorio R, De Paola L, Notari T, Ganduscio S, Amato P, Crifasi L, et al. Decoding the Puzzle of Male Infertility: The Role of Infection, Inflammation, and Autoimmunity. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(5):547.

## ХИРУРГИЯ

UO‘K 616.37-002-036.11:612.017

### O‘TKIR PANKREATITDA IMMUN TIZIM O‘ZGARISHLARI VA ULARNI KORREKSIYALASH YO‘LLARI

Aripova N.U.<sup>1</sup>, Babadjanov J.K.<sup>2</sup>, Magzumov I.X.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> EMU University, Toshkent,

<sup>2</sup> Urganch davlat tibbiyot instituti

#### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Острый панкреатит является одним из наиболее распространённых и клинически сложных заболеваний в современной неотложной абдоминальной хирургии. Заболевание характеризуется высокой частотой встречаемости, тяжёлым течением, развитием многочисленных местных и системных осложнений, а также значительным уровнем летальности. В последние годы установлено, что в патогенезе острого панкреатита важную роль играют нарушения иммунной системы, приводящие к формированию вторичного иммунодефицита. В связи с этим изучение состояния иммунитета и его коррекция имеют важное научно-практическое значение.

**Цель.** Комплексная оценка состояния иммунной системы у больных с осложнёнными формами острого панкреатита и определение эффективности коррекции выявленных иммунологических нарушений.

**Материал и методы.** В исследование включены 342 пациента с острым панкреатитом, проходивших лечение в Хорезмском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Пациенты были разделены на две группы: контрольную (187 больных), получающую стандартную консервативную терапию, и основную (155 больных), в комплекс лечения которой был включён иммуномодулятор галавит. Оценка иммунного статуса проводилась по показателям клеточного и гуморального иммунитета, а также по уровню фагоцитарной активности.

**Результаты.** У больных острым панкреатитом выявлено снижение показателей клеточного имму-

#### SUMMARY

**Relevance.** Acute pancreatitis is one of the most common and clinically complex diseases in modern emergency abdominal surgery. The disease is characterized by a high incidence, severe clinical course, development of numerous local and systemic complications, and a significant mortality rate. Recent studies indicate that immune system disorders play an important role in the pathogenesis of acute pancreatitis, often leading to secondary immunodeficiency. Therefore, the study of immune status and its correction has significant scientific and practical importance.

**Objective.** To comprehensively evaluate the immune status in patients with complicated forms of acute pancreatitis and to determine the effectiveness of correcting identified immunological disorders.

**Material and methods.** The study included 342 patients with acute pancreatitis treated at the Khorezm branch of the Republican Research Center for Emergency Medicine. Patients were divided into two groups: a control group (187 patients) receiving standard conservative therapy and a main group (155 patients) treated with complex therapy including the immunomodulator Galavit. Immune status was assessed by evaluating cellular and humoral immunity parameters as well as phagocytic activity.

**Results.** Patients with acute pancreatitis demonstrated decreased cellular immunity parameters and suppressed phagocytic activity. The use of Galavit was associated with an increase in CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocytes and enhanced phagocytic activity. In addition, postoperative mortality was 30.4% in the control group and 11.5% in the main group.

**Conclusion.** Secondary immunodeficiency devel-