

УРОЛОГИЯ

УДК 618.146:616.98-053.7:612.017.1-08

СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУННЫЕ, ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ: ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА

Набиева У.П.¹, Ярмухамедов А.С.¹, Мухторов Ш.М.¹, Урунбаев Р.М.¹,
Норкулов Ж.О.¹, Гамова И.В.², Курбанова Ш.Н.³, Жураев Ж.Д.⁴

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского Минздрава России,

³ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет
Минздрава России,

⁴Бухарский областной многопрофильный медицинский центр

XULOSA

Sharhda autoimmun, yallig'lanish, immunobio-kimyoviy va metabolik mexanizmlar chorrahasida shakllanayotganki 'pfaktorli holatsifatida erkaklar bepustligi haqidagi zamonaviy tushunchalar tizimlashtirilgan. Material «Autoimmun yallig'lanishdan erkaklarning bepustligiga: yangi patogenetik paradigma» taqdimoti mantig'iga muvofiq qayta formatlangan: epidemiologik dolzarblik va tasnifdan tuxumning immunitet imtiyoziga, surunkali subklinik yallig'lanishga, oksidativ stressga, adipokin disregulyatsiyasiga, klinik markerlarga va shaxsiylashtirilgan tuzatish yondashuvlariga. Gematotestikulyar to'siq, antisperm antikorlar, yallig'lanishga qarshi sitokinlar, sperma DNKsining ROS-bilvosita shikastlanishi, semirish, insulinga chidamlilik va metabolik sindromning ahamiyatiga alohida e'tibor qaratildi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepustligi, avtoimmunitet, immunometabolizm, gematotestikulyar to'siq, antisperm antikorlar, oksidativ stress, metabolik sindrom, spermatogenez, shaxsiylashtirilgan tibbiyot.

От локальной андрологической модели к системной иммунометаболической парадигме. Мужское бесплодие в современной репродуктивной медицине всё чаще рассматривается не как изолированное нарушение сперматогенеза, а как системный феномен, формирующийся на пересечении эндокринных, иммунологических, инфекционно-воспалительных, метаболических и генетических факторов. Традиционная диагностическая модель, основанная преимущественно на оценке спермограммы, гормонального профиля и морфологии сперматозоидов, остаётся обязательным клиническим стандартом,

SUMMARY

This review provides a systematized overview of contemporary concepts regarding male infertility as a multifactorial condition arising from the intersection of autoimmune, inflammatory, immunobiochemical, and metabolic mechanisms. The manuscript is structured around a novel pathogenetic paradigm: «From autoimmune inflammation to male infertility.» It sequentially addresses epidemiological relevance, classification, testicular immune privilege, chronic subclinical inflammation, oxidative stress, adipokine dysregulation, clinical markers, and personalized therapeutic approaches. Particular attention is focused on the roles of the blood-testis barrier, antisperm antibodies, pro-inflammatory cytokines, ROS-mediated sperm DNA damage, obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome.

Keywords: male infertility, autoimmunity, immunometabolism, blood-testis barrier, antisperm antibodies, oxidative stress, metabolic syndrome, spermatogenesis, personalized medicine.

однако она не всегда объясняет механизмы снижения фертильности, особенно при идиопатических формах. Именно поэтому в последние годы усиливается интерес к иммунометаболическим и аутоиммунным механизмам, которые связывают системное воспаление, энергетический обмен, окислительный стресс и нарушение иммунной толерантности в репродуктивной системе мужчины [1,11,12,14-16].

Актуальность проблемы определяется не только высокой распространённостью бесплодия, но и тем, что мужской фактор участвует приблизительно в 40–50% бесплодных браков. Согласно данным, при-

ведённым в исходном обзоре и презентации, бесплодие в течение жизни затрагивает значительную часть населения, а доля идиопатических случаев у мужчин остаётся высокой. Это означает, что значительная часть пациентов имеет репродуктивную дисфункцию без очевидной анатомической или эндокринной причины. В такой ситуации иммунологические и имму-

нобиохимические параметры приобретают не вспомогательное, а патогенетически значимое значение: они позволяют выявить скрытый воспалительный фон, признаки аутоиммунной активации, дисбаланс адипокинов, повреждение гематотестикулярного барьера и нарушения окислительно-восстановительного равновесия. [2,11,13-16].



Рис. 1. Глобальная динамика распространённости мужского бесплодия (ASPR, на 100 000 населения) за период 1990-2019 гг.

Презентационная концепция, лежащая в основе данного переработанного обзора, выстраивает мужское бесплодие как результат взаимодействия трёх осей: аутоиммунной, иммуновоспалительной и метаболической. Такая структура позволяет объеди-

нить разрозненные данные о варикоцеле, инфекциях урогенитального тракта, ожирении, метаболическом синдроме, окислительном стрессе, антиспермальных антителах и повреждении ДНК сперматозоидов в единую патогенетическую модель.



Рис. 2. Иммунометаболические факторы риска мужского бесплодия.

В рамках этой модели метаболический стресс запускает хроническое воспаление низкой интенсивности; воспаление повреждает барьерные механизмы яичка; прорыв иммунной привилегии приводит к экспозиции сперматогенных антигенов; аутоиммун-

ная активация и ROS-опосредованное повреждение завершаются ухудшением параметров эякулята и снижением вероятности естественного зачатия [5-8,12,30,33].

Эпидемиологический аспект проблемы целесообразно рассматривать не только через частоту бесплодия, но и через распространённость состояний, создающих иммунометаболический фон репродуктивной дисфункции. К таким состояниям относятся ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, хронические инфекции, системные аутоиммунные заболевания и субклиническая аутоиммунная реактивность. В изученных источниках литературы подчёркивается, что рост распространённости бесплодия сопровождается увеличением числа мужчин с избыточной массой тела, абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями, которые сами по себе способны изменять гормональный статус и качество сперматозоидов. [2-4,11,33]

Ожирение у мужчин связано с гиперэстрогенизацией, снижением уровня тестостерона, нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, усилением продукции провоспалительных цитокинов и изменением профиля адипокинов. Метаболический синдром дополняет этот патогенетический комплекс инсулинорезистентностью, хроническим низкоинтенсивным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и усилением окислительного стресса, приводя к митохондриальной дисфункции сперматозоидов и повышению ДНК-фрагментации. [33,44-46,54]

Аутоиммунитет в данном контексте важен не только как наличие клинически диагностированных аутоиммунных заболеваний. Значение имеют и субклинические иммунологические маркеры: антинуклеарные антитела, антифосфолипидные антитела, циркулирующие иммунные комплексы, а также антиспермальные антитела. Их выявление может указывать на более широкую системную иммунную дисрегуляцию, которая не всегда проявляется классической клинической картиной, но способна снижать репродуктивный потенциал. Поэтому картографирование мужского бесплодия должно включать не только распространённость самого бесплодия, но и карту фоновых состояний, создающих патогенетическую почву для иммунометаболической репродуктивной дисфункции. [3,4,22-29,62,67]

Клинико-патогенетическая классификация форм мужского бесплодия

Классификация мужского бесплодия строится с учётом уровня нарушения: претестикулярного, тестикулярного и посттестикулярного. Претестикулярные формы связаны преимущественно с нарушением нейроэндокринной регуляции, включая дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, гипогонадизм, гиперпролактинемия и другие эндокринные нарушения. Тестикулярные формы отражают поражение собственно сперматогенного эпителия, клеток Сертоли, клеток Лейдига, интерстициального микроокружения и иммунных клеток яичка. Посттестикулярные или экскреторные формы обусловлены нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям, воспалительными стрик-

турами, обструкцией, врождёнными аномалиями или последствиями травм и операций. [11,14-16,43].

С позиций иммунометаболической парадигмы важным является не только традиционное деление на секреторное, экскреторное, иммунологическое и идиопатическое бесплодие, но и выделение перекрывающихся фенотипов. У одного пациента может сочетаться варикоцеле, хронический простатит, ожирение, инсулинорезистентность, повышенные антиспермальные антитела и признаки оксидативного стресса. В такой ситуации формальное отнесение пациента только к одной клинической форме не отражает всей патогенетической картины. [12,15,16,30,33].

Идиопатическое бесплодие особенно показательно для расширения диагностической модели. Если стандартное обследование не выявляет очевидной причины, это не означает отсутствия патогенеза. Напротив, идиопатическая форма часто является зоной скрытых механизмов: повышенной ДНК-фрагментации сперматозоидов, нарушений антиоксидантной защиты, дисрегуляции цитокинов, субклинического воспаления, метаболического неблагополучия или аутоиммунной реактивности. Поэтому предложенная в презентации концепция целесообразно дополняет классическую классификацию, вводя понятия аутоиммунного, воспалительного, метаболического и смешанного иммунометаболического фенотипов. [15,16,30,47].

Физиология мужской репродукции как координация эндокринной, иммунной и метаболической систем

Сперматогенез является высокоорганизованным процессом клеточной дифференцировки, зависящим от скоординированной работы гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, локального гормонального микроокружения, клеток Сертоли, клеток Лейдига, герминативных клеток и иммунных клеток интерстиция. Клетки Сертоли обеспечивают структурную и метаболическую поддержку развивающихся половых клеток, формируют гематотестикулярный барьер и участвуют в поддержании иммунной привилегии. Клетки Лейдига обеспечивают продукцию тестостерона, который необходим для нормального течения сперматогенеза и поддержания барьерных функций. [17-21,44-48].

Особенность сперматогенеза заключается в том, что постмейотические сперматогенные клетки появляются после установления системной иммунологической толерантности. Следовательно, многие антигены сперматозоидов потенциально воспринимаются иммунной системой как новые или чужеродные. Для предотвращения аутоиммунной агрессии яичко формирует особое иммунологическое микроокружение: физический барьер, локальную продукцию иммунорегуляторных медиаторов, ограниченную миграцию лейкоцитов и участие регуляторных Т-клеток. При сохранности этих механизмов иммунная система не повреждает развивающиеся

половые клетки, а локальное воспаление остаётся контролируемым. [21-29,54-61].

Метаболический компонент не менее важен. Клетки Сертоли и герминативные клетки имеют специфические энергетические потребности. Лактат, глюкоза, жирные кислоты, холестерин и другие метаболиты участвуют в поддержании сперматогенеза и синтезе стероидных гормонов. Любые системные нарушения обмена – ожирение, гиперинсулинемия, дислипидемия, хроническая гипергликемия – способны изменять энергетическое обеспечение клеток яичка и одновременно перестраивать иммунный ответ. Поэтому в современной модели мужской репродукции иммунитет и метаболизм не являются параллельными системами, а образуют единую регуляторную сеть. [33-41].

Иммунная привилегия яичка и гематотестикулярный барьер

Гематотестикулярный барьер является ключевой структурой, обеспечивающей изоляцию развиваю-

щихся сперматогенных клеток от системного иммунного надзора. Он формируется плотными контактами между клетками Сертоли и разделяет семенной эпителий на базальный и адлюминальный компартменты. Эта анатомическая организация не только ограничивает проникновение иммунных клеток и антител, но и создаёт специфическое метаболическое и ионное микроокружение, необходимое для созревания сперматозоидов. [22–26, 38]. Иммунная привилегия яичка поддерживается не только механической изоляцией. Существенную роль играют локальные противовоспалительные медиаторы, включая TGF- β и IL-10, активность регуляторных Т-клеток, особенности макрофагов яичка, а также способность клеток Сертоли подавлять избыточную иммунную реактивность. В физиологических условиях эти механизмы позволяют сочетать защиту от патогенов с сохранением толерантности к сперматогенным антигенам. [25-29,38,39,43].

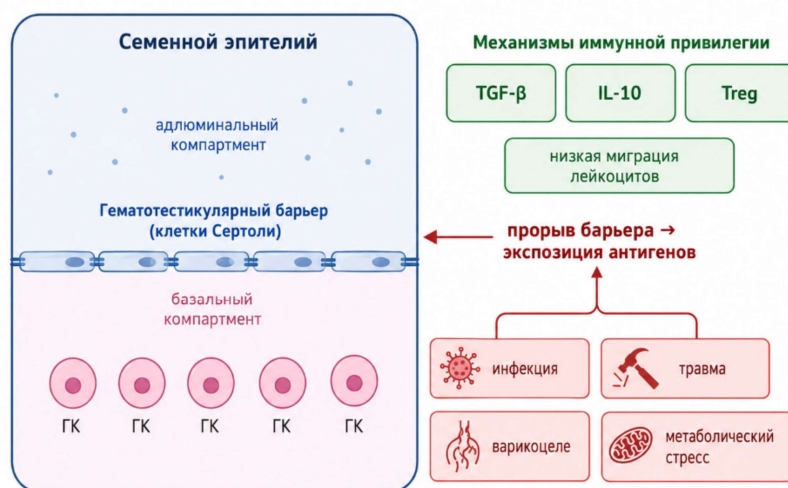


Рис. 3. Иммунная привилегия яичка и механизмы её нарушения.

Однако иммунная привилегия не является абсолютной. Инфекции, травмы, варикоцеле, хирургические вмешательства, хроническое воспаление, метаболический стресс и системная иммунная дисрегуляция могут нарушать барьерную функцию. При повреждении барьера сперматогенные антигены становятся доступными иммунной системе, что запускает гуморальный и клеточный аутоиммунный ответ. Следствием может быть образование антиспермальных антител, активация комплемента, фагоцитоз сперматозоидов, нарушение их подвижности и снижение способности к взаимодействию с ооцитом. Именно этот механизм связывает локальное повреждение яичка с системным иммунологическим бесплодием. [27-30,59-62].

Аутоиммунное воспаление и антиспермальные антитела

Аутоиммунное воспаление является одним из центральных механизмов иммунологического бесплодия. Наиболее изученным его проявлением счи-

таются антиспермальные антитела, которые могут относиться к классам IgG, IgA и IgM. Они способны связываться с различными участками сперматозоидов, включая головку, шейку и хвост, нарушая подвижность, капацитацию, акросомальную реакцию, взаимодействие с цервикальной слизью и способность к оплодотворению. [28,62,67,68]. АСАТ могут формироваться после нарушения гематотестикулярного барьера при инфекциях, воспалительных заболеваниях мошонки, варикоцеле, травмах, хирургических вмешательствах и обструктивных процессах. Их патогенетическая роль не ограничивается механическим блокированием сперматозоидов. Антиспермальные антитела способны активировать комплемент, усиливать фагоцитоз и поддерживать хроническое воспаление в семенной плазме. Поэтому наличие АСАТ следует рассматривать как маркер нарушения иммунной толерантности и как потенциальный фактор снижения эффективности естественного зачатия и вспомогательных репродуктивных техно-

логий. [22,24,27, 28,62-64].

Системные аутоантитела также могут иметь значение. ANA, антифосфолипидные антитела и циркулирующие иммунные комплексы не всегда являются прямой причиной повреждения сперматозоидов, но они отражают общий уровень иммунной дисрегуляции. У пациентов с сочетанием системного аутоиммунного фона, воспалительных заболеваний урогенитального тракта и метаболических нарушений вероятность формирования смешанного иммунометаболического фенотипа особенно высока. Такая категория пациентов требует более широкой диагностики, включающей не только MAR-тест или тест на антиспермальные антитела, но и оценку провоспалительных цитокинов, окислительного стресса, гормонального профиля, индексов инсулинорезистентности и состояния микробно-воспалительного фона. [3,4,58,62,67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переформатированный обзор показывает, что мужское бесплодие целесообразно рассматривать как системный иммунометаболический континуум. Аутоиммунные механизмы, хроническое воспаление, окислительный стресс и метаболическая дисрегуляция не являются изолированными процессами. Они взаимно усиливают друг друга и формируют устойчивый патологический круг, ведущий к нарушению сперматогенеза, снижению качества сперматозоидов и повреждению их генетического материала. [1,5-8,12,15,30,33].

Ключевым научным и клиническим выводом является необходимость расширения диагностической модели. Спермограмма остаётся базовым методом, но она должна дополняться оценкой иммунологических, воспалительных, окислительных и метаболических маркеров. Особенно это важно при идиопатическом бесплодии, варикоцеле, хроническом простатите, ожирении, метаболическом синдроме, признаках аутоиммунной реактивности и повторных неудачах репродуктивных технологий. [11,15,16,43,47]

Представленная структура, основанная на материалах презентации, позволяет логически связать эпидемиологическую актуальность, классификацию, иммунную привилегию яичка, аутоиммунные механизмы, воспалительный каскад, окислительный стресс, метаболические нарушения и персонализированную коррекцию. Такой подход делает обзор более цельным, визуально насыщенным и пригодным для использования как основа научной статьи, лекции, диссертационного раздела или методического материала. [12,15,30,33,47,62].

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнеев И.А., Аполихин О.И., Бабенко А.Ю., Боголюбов С.В., Божедомов В.А., Виноградов И.В., Газимиев М.А., Гамидов С.И., Ефремов Е.А., Епанчинцева Е.А., Жуков О.Б., Камалов А.А., Кинунен А.А., Коган М.И., Корсак В.С., Красняк С.С., Моисеева И.В., Овчинников Р.И., Петрищев В.С., Рогозин Д.С., Савзиханов Р.Т. // Клинические рекомендации по мужскому бесплодию: дискуссионные вопросы и необходимость достижения междисциплинарного консенсуса // Журнал Урологии, Российская Федерация, 2024 – №1 – С. 28-84, doi: org/10.18565/urology.2024.1.143-152
2. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. // Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. // The world journal of men's health, Korea (South), 2019 - № 37(3) P.296-312. doi: 10.5534/wjmh.190055.
3. Agarwal A., Rana M.Q., Bunni H.B., // Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. // Andrologia 2018 №-50(11):e13126. doi: 10.1111/and.13126
4. Arc P., Solano M.E., Walecki M., Meinhardt A. The immune privilege of testis and gravid uterus: same difference? Molecular and cellular endocrinology, Ireland, 2014 №-25;382(1) P.509-520. doi: 10.1016/j.mce.2013.09.022
5. Ashrafzadeh Ali, Saiful A.K., Sheila Nathan. // Mammalian Sperm Fertility Related Proteins. // International journal of medical sciences, Australia, 2013 №-10(12) P.1649–1657. doi: 10.7150/ijms.6395
6. Chad A., Dhruv P., Sultan A.A., Tung-Chin H., Darshan P. // The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. // Fertility and sterility, USA, 2023, №-120(6) P.1098-1111. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.10.017
7. Chen Q., Deng T., Han D. // Testicular immunoregulation and spermatogenesis. // Seminars in cell & developmental biology, England, 2016, 59 P.157–65. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.01.019
8. Chen. W., Zhang Y. Li., XWang J., Liu Z., Yang H. et al. // The potential influence and intervention measures of gut microbiota on sperm: it is time to focus on testis-gut microbiota axis. // Front Microbiol. (2024) 15:1478082. doi: 10.3389/fmicb.2024.1478082
9. Christofides A., Konstantinidou E., Jani C., Boussiotis V. A. // The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. // Metabolism: clinical and experimental, USA, 2023, №-114:154338. doi: 10.1016/j.mctabol.2020.154338
10. Ciccone L., Nencetti S., Socci S., Sheppard D., Nuti E., Orlandini E. et al. // Resveratrol-like compounds as SIRT1 activators. // Int J Mol Sci. (2022) 23:15105. doi: 10.3390/ijms232315105
11. Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C. // Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. // Journal of autoimmunity, England, 2009-№33(3-4),

- P.197-207. doi:10.1016/j.jaut.2009.09.008
12. Deng H., Zhang Y., Li XChen L., Wang J., Liu Yet al. // Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. // *Frontiers in immunology*, Switzerland, 2024, № 19:15:1470283. doi: 10.3389/fimmu.2024.1470283
 13. Dhole B., Kumar A. // The hypothalamic-pituitary-testicular axis // In: *Fundamentals of Human Andrology*, Singapore, Springer; 2017. P. 117–34
 14. Fang Y. Su., Xu J., Hu Z., Zhao K. // Varicocele-mediated Male infertility: From the perspective of testicular immunity and inflammation. // *Frontiers in immunology*, Switzerland, 2021, №-12:729539. doi: 10.3389/fimmu.2021.729539
 15. Ferreira R.M., Sabo A.R., Winfree S., Collins K.S., Janosevic D., Gulbranson C.J., et al. // Integration of spatial and single-cell transcriptomics localizes epithelial cell–immune cross-talk in kidney injury. // *JCI Insight*. (2021) 6:e147703. doi: 10.1172/jci.insight.147703
 16. Fijak M., Meinhardt A. Testes in immune privilege. *Immunological reviews*, England, 2006 №-213 P.66-81. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00438.x
 17. Hermann B.P., Cheng K., Singh A., Roa-De La Cruz L., Mutoji K.N., Chen I.C. // Transcriptome of individual cells of mammalian spermatogenesis: from spermatogonial stem cells to spermatids // *Cell Reports*, USA, 2018, №-25(6) P.1650-1667.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.026
 18. Jacobo P, Guazzone VA, Teas MS, Lustig L. // Testicular autoimmunity // *Pakistan journal of medical sciences*, Karachi, Pakistan, 2011 №-30(4) P.759–762. doi: 10.12669/pjms.304.5137
 19. Kamiński P., Baszyński J., Jerzak I., Kavanagh B.P. // External and genetic conditions determining male infertility. // *International journal of molecular sciences*, Switzerland, 2020-№21(15). doi:10.3390/ijms21155274
 20. Lahimer M., Montjean D., Cabry R., Bach V., Benkhalifa M., Mauvieux L. et al. // Micronutrient–antioxidant therapy and male fertility improvement during ART cycles. // *Nutrients*. (2025) 17:324. doi: 10.3390/nu17020324
 21. Li H., Xiao X., Zhang J., Zafar MI., Wu C., Long Y., // Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. // *E Clin Med* (2020) 28:100604. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100604
 22. Lijun Y., Wensi H., Su L., Songchen C., Ling H. // Impacts of Immunometabolism on Male Reproduction // *Frontiers of Immunology*, Switzerland, 2021- № 21:12:658432, doi: 10.3389/fimmu.2021.658432
 23. Longo S.K., Guo M.G., Ji A.L., Khavari P.A. // Integrating single-cell and spatial transcriptomics to elucidate intercellular tissue dynamics. // *Nat Rev Genet*. (2021) 22:627–44. doi: 10.1038/s41576-021-00370-8
 24. Makowski L., Chaib M., Rathmell J. // Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. // *Immunological reviews*, England, 2020 №-295(1) - P.5-14. doi: 10.1111/imr.12858
 25. Martins A.D., Majzoub A., Agawal A. // Metabolic syndrome and male fertility. // *The world journal of men’s health*, Korea (South), 2019, №-37(2):113-127. doi: 10.5534/wjmh.180055
 26. Meinhardt A, Heger M.P. // Immunological, paracrine, and endocrine aspects of testicular immune privilege. // *Molecular and cellular endocrinology*, Ireland, 2011, №-25;382(1) P.509-520. doi: 10.1016/j.mce.2013.09.022
 27. Mongioi L.M., Alamo A., Calogero A.E., Compagnone M., Giaccone F., Cannarella R. // Evaluation of seminal fluid leukocyte subpopulations in patients with varicocele. // *International journal of immunopathology and pharmacology*, England, 2020, №-34:2058738420925719. doi: 10.1177/2058738420925719
 28. Parekattil S.J., Esteves S.C., Agarwal A. // Male Infertility: Contemporary clinical approaches, andrology, art and antioxidants // *Male Infertility*, 2nd Ed. Springer Nature, Switzerland, 2021, P.891 doi: 10.1007/978-1-4614-3335-4
 29. Patel C.H., Leone R.D., Horton M.R., Powell J.D. // Targeting metabolism to regulate immune responses in autoimmunity and cancer. // *Nature Reviews Drug Discovery*, USA, 2019, № - 18(9) P. 669–688. doi: 10.1038/s41573-019-0032-5
 30. Qing W., Elizabeth I.T., // Signaling pathways regulating blood-tissue barriers – lesson from the testis // *Biochimica et biophysica acta*, Netherlands, 2017 №-25;1860(1) P.141-153. doi: 10.1016/j.bbame.2017.04.020
 31. Sanches Pazevedo V., Rocha C., Lima A., Oliveira E., Santos R. et al. // Integrating molecular perspectives: strategies for comprehensive multi-omics integrative data analysis and machine learning applications in transcriptomics, proteomics, and metabolomics. // *Biology*. (2024) 13:848. doi: 10.3390/biology13110848
 32. Schuppe H, Meinhardt A. // Immune privilege and testicular inflammation. // *Chemical immunology and allergy*, Switzerland, 2005, №-88 P.1-14. doi: 10.1159/000087816
 33. Sherine E.G., Kaleb M. // Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. // *Arthritis research & therapy*, England. – 2009. – №3(11) – P. 229. doi:10.1186/ar2669
 34. Sicong M., Yanan M., Jingxia W., Guoliang C. // Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets. // *Cellular & molecular immunology*, Chine. – 2024 – № 21(5) – P.419-435. doi: 10.1038/s41423-024-01148-8
 35. Wang Y., Li M., ZhaA. // mTOR promotes an inflammatory response through the HIF1 signaling pathway in ulcerative colitis. // *Int Immunopharmacol*. (2024)

- 134:112217. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112217
36. Yang J., Li X., Wang Y., Chen T., Zhang H., Liu Z. et al. // Rapamycin ameliorates radiation-induced testis damage in mice. // *Front Cell Dev Biol.* (2022) 10. doi: 10.3389/fcell.2022.783884
37. Yu P., Li X., Zhang Y., Chen J., Wang H., Liu Y. et al. // The microRNA-mediated apoptotic signaling axis in male reproduction: a possible and targetable culprit in male infertility. // *Cell Biol Toxicol.* (2025) 41:15. doi: 10.1007/s10565-025-10006-w
38. Zedong Z., Xian Hu. // Immunometabolism and male reproductive function: the relationship between inflammation, oxidative stress, and decreased fertility. // *Frontiers in Immunology*, Volume 16 – 2025, doi.org/10.3389/fimmu.2025.173649
39. Zhang M., Li Y., Zhou J., Wang H., Chen T., Liu Ket al. // Transcription factor Dmrt1 triggers the SPRY1-NF-κB pathway to maintain testicular immune homeostasis and male fertility. // *Zoological research, Chine*, 2023, № 44 P.505–21. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.440
40. Zhao S., Zhu W., Xue X., Han D. // Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. // *Cellular & molecular immunology, Chine*, 2014 №-11(5) P.428–37. 10.1038/cmi.2014.38
-