

## Интерлейкин-6 в эякуляте в норме и при патологии мужской репродуктивной системы

К.Р. Галькович<sup>1</sup>, Д.Ю. Соснин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения  
614022, г. Пермь, ул. Декабристов, 2*

<sup>2</sup> *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26*

### Резюме

Продолжается исследование иммунных механизмов при воспалительных заболеваниях мужской репродуктивной системы, андрогендефиците и мужском бесплодии. Выявлена взаимосвязь содержания того или иного компонента семенной плазмы с показателями фертильности эякулята – концентрацией, подвижностью и морфологическими особенностями сперматозоидов. Ярким представителем группы провоспалительных цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), основные функции которого – активация иммунного ответа в острой фазе системной воспалительной реакции, стимуляция экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и хемотаксиса лейкоцитов, активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов, стимуляция гранулоцитарного роста кроветворения. В мужской репродуктивной системе ИЛ-6 продуцируется клетками Сертоли; обнаруживается в тканях яичек, в эякуляте. Установлено, что повышение уровня ИЛ-6 отмечается при некоторых патологических состояниях мужской репродуктивной системы. Увеличение концентрации ИЛ-6 в семенной плазме связано с развитием воспалительных процессов в органах половой системы мужчин, что может указывать на острый и хронический простатит, неспецифический уретрит, синдром хронической тазовой боли. Выявлен факт активной продукции ИЛ-6 в эякулят у больных с лейкоцитоспермией. При синдроме вязкой спермы также повышается уровень ИЛ-6 в эякуляте, предположительно, в связи с реакцией на возникновение окислительного стресса в мужской репродуктивной системе. Отмечена отрицательная взаимосвязь между содержанием ИЛ-6 в эякуляте и показателями сперматогенеза – концентрацией и прогрессивной подвижностью сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар.

**Ключевые слова:** цитокины, интерлейкин-6, ИЛ-6, эякулят, сперма, протеом семенной плазмы, мужская репродуктивная система, мужское бесплодие.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Галькович К.Р., e-mail: kr20211@yandex.ru

**Для цитирования:** Галькович К.Р., Соснин Д.Ю. Интерлейкин-6 в эякуляте в норме и при патологии мужской репродуктивной системы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 38–45. doi: 10.15372/SSMJ20200504

## Interleukin-6 in the ejaculate in normal and pathological conditions of the male reproductive system

K.R. Gal'kovich<sup>1</sup>, D.Yu. Sosnin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Perm Institute of Medical Workers Advanced Training  
614022, Perm, Dekabristov str., 2*

<sup>2</sup> *Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University  
614990. Perm, Petropavlovskaja str., 26*

### Abstract

The study of immune mechanisms in inflammatory diseases of the male reproductive system, androgen deficiency and male infertility continues. The relationship of the content of a particular component of seminal plasma with the indicators of ejaculate fertility – concentration, mobility and morphological features of spermatozoa was revealed. A prominent

representative of the group of proinflammatory cytokines is interleukin-6 (IL-6), whose main functions are activation of the immune response in the acute phase of the systemic inflammatory response, stimulation of the expression of adhesive molecules on endothelial cells and leukocyte chemotaxis, activation of T - and B - lymphocyte proliferation, and stimulation of the granulocyte growth of hematopoiesis. In the male reproductive system, IL-6 is produced by Sertoli cells; it is found in the tissues of the testicles, in the ejaculate. It was found that an increase in the level of IL-6 is observed in some pathological conditions of the male reproductive system. An increase in the concentration of IL-6 in the seminal plasma is associated with the development of inflammatory processes in the organs of the male sexual system - it may indicate acute and chronic prostatitis, non-specific urethritis, and chronic pelvic pain syndrome. The fact of active production of IL-6 in the ejaculate in patients with leukocytospermia was revealed. In the case of viscous sperm syndrome, the level of IL-6 in the ejaculate also increases, presumably due to a reaction to the occurrence of oxidative stress in the male reproductive system. There was a negative relationship between the level of IL-6 in the ejaculate and spermatogenesis indicators – the concentration of spermatozoa, the progressive mobility of spermatozoa in men from infertile couples.

**Key words:** cytokines, interleukin-6, IL-6, ejaculate, sperm, seminal plasma proteome, male reproductive system, male infertility.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Gal'kovich K.R., e-mail: kr20211@yandex.ru

**Citation:** K.R. Gal'kovich, D.Yu. Sosnin. Interleukin-6 in the ejaculate in normal and pathological conditions of the male reproductive system. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 38–45. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200504

## Введение

Цитокины представляют собой биологически активные вещества, действующие через специфические рецепторы и инициирующие каскады внутриклеточных реакций. Последние могут приводить к активации и репрессии клеток, запуску программ их дифференцировки, пролиферации, апоптоза. Цитокины осуществляют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, функциональную активность, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [1–3]. Эффект цитокинов осуществляется путем связывания со специфическим рецептором на внешней стороне клеточной мембраны, что через ряд промежуточных стадий активирует транскрипцию определенных генов [4, 5].

Биологические функции цитокинов и вызываемые ими цитологические эффекты направлены на регуляцию трех групп физиологических процессов: иммунного ответа, кроветворения и воспаления. В соответствии с биохимическими свойствами и функциями цитокины условно можно разделить на следующие группы [1, 2]:

– колониестимулирующие факторы, вызывающие размножение и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза (эритропоэтин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.);

– трансформирующие ростовые факторы, участвующие в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, а также выступающие в роли иммуномодуляторов (трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ , васкулоэндотелиальный фактор роста и др.)

– хемотаксические цитокины (хемокины), обеспечивающие миграцию клеток (моноцитарный хемотаксический фактор, фракталин и др.);

– факторы некроза опухолей, обладающие цитотоксической и цитостатической активностью в отношении многих чужеродных, в том числе опухолевых, клеток (лимфотоксин- $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ ,  $\beta$  и др.);

– интерфероны, участвующие в регуляции иммунного ответа в качестве противовирусных агентов (интерферон- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  и др.);

– интерлейкины (ИЛ), выполняющие функции медиаторов межлейкоцитарных взаимодействий (ИЛ-1, ИЛ-2 и др.) [1, 2].

Один и тот же цитокин может продуцироваться разными типами клеток, вызывать различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней, присутствовать в разных тканях и биологических жидкостях [6, 7]. Цитокины, участвующие в формировании воспалительного иммунного ответа, условно подразделяются на про- и противовоспалительные. Провоспалительные (ИЛ-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, -18, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$  и др.) отвечают за индукцию лихорадки и процессов катаболизма мышечной ткани, активацию мононуклеарных фагоцитов, стимуляцию синтеза белков острой фазы и обеспечивают воспали-

тельный процесс, приводящий к уничтожению патогена [1, 2, 4, 5]. В ограничении развития воспаления и в поддержании гомеостаза при воспалительной реакции большую роль играют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, фактор некроза опухоли  $\beta$ , интерферон  $\alpha$  и др.). Как правило, они подавляют синтез провоспалительных цитокинов. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами имеет ключевое значение в развитии аутоиммунных состояний, хронизации и прогрессировании воспалительных заболеваний.

Яркий представитель группы провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, его основными функциями являются активация иммунного ответа в острой фазе системной воспалительной реакции, стимуляция экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и хемотаксиса лейкоцитов, активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов, стимуляция гранулоцитарного роста кроветворения [2, 4, 5]. Зрелый секреторный ИЛ-6 включает 184 аминокислотных остатка и имеет массу 21 кДа. ИЛ-6 синтезируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами и другими клетками. Экспрессия гена ИЛ-6 происходит под действием вирусов, бактерий, а также других провоспалительных цитокинов. Основные проявления его биологической активности в организме – запуск процесса пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов; усиление синтеза антител без избирательного действия на выработку отдельных классов иммуноглобулинов; активация пролиферации Т-лимфоцитов; активация острофазного ответа путем индукции синтеза в печени С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и фибриногена, пирогенное действие. ИЛ-6 является главным индуктором синтеза основной массы белков острой фазы воспаления в печени, в то время как другие провоспалительные цитокины – ИЛ-1 и фактор некроза опухоли – стимулируют синтез лишь отдельных белков и действуют опосредованно через ИЛ-6 [1, 4, 5].

Традиционно ИЛ-6 исследуется в крови [1, 2, 8], содержание его в сыворотке крови здоровых людей составляет от 1,5 до 7 пг/мл. ИЛ-6 определяется и в других биологических жидкостях – в экссудатах, ликворе, моче, слюне, слезной жидкости [9–13].

Продолжается изучение цитокинового профиля семенной плазмы в норме и при патологии мужской половой системы [7, 14–18]. Семенная плазма имеет две основные биологические функции – транспортную и трофическую. Их реализация обеспечивает сохранение жизнеспособности сперматозоида и его способности к оплодотворе-

нию. Эякулят кроме сперматозоидов содержит и другие виды клеток, в первую очередь лейкоциты, активация которых происходит при воспалительной реакции, вызванной различными инфекционными агентами, вследствие чего происходит выброс цитокинов. Их продукция в органах мужской репродуктивной системы может осуществляться клетками Сертоли, клетками интерстиция, иммунными клетками тестикул и сперматогониями [19]. Уменьшение синтетической активности клеток Сертоли приводит к нарушению сперматогенеза, что может вызывать развитие бесплодия у мужчин [17, 20–22]. Интерлейкины также стимулируют трансдукцию внутриклеточных сигналов, регулируют рост и дифференциацию зачаточных клеток, репродуктивную, нейроэндокринную и тестикулярную функции тканей половых органов [17, 18]. В отличие от других интерлейкинов ИЛ-6 в репродуктивной системе мужчин продуцируется только клетками Сертоли [19, 23]; обнаруживается в эякуляте [24–27].

Варикоцеле – заболевание, ведущее к гипотрофии яичек, прогрессирующему снижению количества клеток Сертоли и числа сперматогоний, уменьшению диаметра семенных канальцев и в конечном итоге к повреждению сперматозоидов и формированию бесплодия [28]. В экспериментальном исследовании на мышах установлено, что вышеописанные морфологические изменения сопровождаются увеличением концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови и ткани яичек [23]. Авторы не приводят объяснения феномена увеличения уровня ИЛ-6 во взаимосвязи с морфологическими изменениями при варикоцеле, лишь констатируют данный факт.

Среди причин роста числа бесплодных браков важная роль принадлежит так называемому «мужскому» фактору, выявляемому, в частности, по снижению показателей фертильности эякулята [29], такими как концентрация, подвижность и морфологические особенности сперматозоидов. Обнаружена взаимосвязь протеома семенной плазмы с указанными показателями. Продолжается исследование иммунных механизмов при воспалительных заболеваниях мужской половой системы, андрогенодефиците и мужском бесплодии [16, 18, 23, 28, 30–34]. Отмечена отрицательная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 в эякуляте и показателями сперматогенеза – концентрацией, прогрессивной подвижностью сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар [17, 24, 35–37].

Известно, что целостность ДНК сперматозоидов может быть нарушена у субфертильных мужчин, что отрицательно влияет на взаимодействие сперматозоидов и яйцеклеток при оплодотворении, на скорость оплодотворения при проведении

процедуры ЭКО. Установлено также, что выкидыши на ранних сроках беременности связаны, в частности, с повреждением ДНК сперматозоидов. В работе Haidl et al. исследована связь целостности ДНК с измененными стандартными параметрами спермограммы и с концентрацией ИЛ-6 в сперме [38]. Показано, что число сперматозоидов с неизменной ДНК коррелировало с общим количеством сперматозоидов и количеством мужских половых клеток с прогрессивной подвижностью. Вместе с тем продемонстрирована обратная корреляционная взаимосвязь между количеством сперматозоидов с сохранной ДНК и концентрацией ИЛ-6 в сперме. Авторы делают вывод о том, что ИЛ-6 в эякуляте может рассматриваться как возможный маркер нарушения целостности ДНК сперматозоидов; определение его уровня может иметь важное значение при прогнозировании результатов лечения бесплодия в супружеской паре с применением вспомогательных репродуктивных технологий и проводить профилактику выкидышей на ранних сроках беременности [38].

В исследовании Aghazarian et al. [39], часть результатов которого совпала с таковыми у Haidl et al. [38], выявлена обратная зависимость между общим количеством сперматозоидов с нормальной концентрацией, морфологией, с прогрессивной подвижностью и числом сперматозоидов с фрагментацией ДНК; количество неподвижных сперматозоидов, напротив, положительно коррелировало с числом сперматозоидов с поврежденной ДНК. В то же время в отличие от полученных Haidl et al. [38] данных не выявлено взаимосвязи концентрации ИЛ-6 с количеством сперматозоидов с фрагментацией ДНК. По-видимому, данный аспект требует более детальной проработки и продолжения исследований в этом направлении.

Установлено, что повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме связано с развитием воспалительных процессов в органах половой системы мужчин [20, 22, 40–42]. Цитокину ИЛ-6 отведена важная роль в формировании иммунного ответа организма на повреждение и инфекцию в репродуктивном тракте мужчины, поэтому, по мнению многих исследователей, увеличение содержания ИЛ-6 в семенной плазме можно рассматривать как маркер локального воспаления [22, 41–43]; оно может указывать на острый и хронический простатит, неспецифический уретрит, синдром хронической тазовой боли – патологическое состояние, характеризующееся болезненностью области малого таза или гениталий, как правило, при отсутствии бактериальной инфекции уrogenитального тракта. Указанные виды изменений в мужском организме могут приводить к нарушениям мочеиспускания

[44] и сексуальной дисфункции [45]. У пациентов в моче, секрете предстательной железы и сперме можем обнаружить лейкоциты, которые указывают на активность воспалительной реакции в репродуктивной системе мужчины. Таким образом, можно констатировать, что при патологических состояниях органов репродуктивной системы у мужчин повышается содержание ИЛ-6 в моче и эякуляте и, как следствие, наблюдаются изменения в показателях спермограммы. Выявлен также факт активной продукции ИЛ-6 в эякуляте у больных с лейкоцитоспермией [40, 46, 47].

Проведено сравнение некоторых показателей эякулята, характеризующих патологические процессы в мужских придаточных половых железах, с концентрацией ИЛ-6 в сперме [35] пациентов с хроническим простатитом и с симптомами нарушения мочеиспускания [44]. Повышенный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в эякуляте имел положительную корреляционную взаимосвязь с содержанием простат-специфического антигена и уровнем эстрадиола в сыворотке крови, отрицательную – с объемом спермы, общим количеством и подвижностью сперматозоидов [35].

В некоторых работах освещены результаты определения уровня ИЛ-6 в эякуляте инфертильных мужчин с хламидийной инфекцией [40, 48]. При изучении взаимосвязи между качеством спермы и уровнем интерлейкинов в семенной плазме мужчин из бесплодных пар с *Chlamydia trachomatis* установлено, что наличие данного инфекционного патогенна сопровождалось повышением концентрации ИЛ-6 в сперме; уровень данного цитокина также коррелировал с содержанием лейкоцитов в сперме [40].

Интересное, по нашему мнению, исследование было проведено Moretti et al. [49]. Авторы изучали взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 в семенной плазме и количественными параметрами эякулята у пациентов с олигозооспермией, инфицированных *Helicobacter pylori*. Выявлено, что концентрация ИЛ-6 в сперме была повышена в 2 раза в группе инфицированных пациентов в сравнении с неинфицированными (соответственно 11 и 5 пг/мл;  $p < 0,01$ ). Отдельно были выделены подгруппы пациентов, инфицированных и не инфицированных штаммами *H. pylori*, экспрессирующими фактор вирулентности *CagA* (соответственно подгруппа *CagA+* и *CagA-*). По сравнению с общим количеством исследованных больных, в подгруппе *CagA+* выявлено более выраженное снижение подвижности сперматозоидов (соответственно 24 и 32 % подвижных,  $p < 0,05$ ), увеличение количества мертвых сперматозоидов (соответственно 33,5 и 21 %,  $p < 0,05$ )

и повышение концентрации ИЛ-6 в семенной плазме (17,5 и 5 пг/мл,  $p < 0,01$ ). Количество подвижных сперматозоидов в подгруппе CagA+ было меньше, чем в подгруппе CagA- (соответственно 24 и 36,5 %,  $p < 0,05$ ). По мнению авторов, инфекция *H. pylori* снижает репродуктивный потенциал у мужчин, на ранних стадиях косвенно мы можем судить о нарушении фертильности по увеличению содержания ИЛ-6 в семенной плазме [49]. Вероятно, данный пример отражает скорее системное, чем локальное повышение уровня ИЛ-6, которое затрагивает и репродуктивную систему.

В последнее десятилетие внимание многих исследователей привлечено к синдрому вязкой спермы (вискозипатии), который регистрируется при оценке длины нити по тесту отрыва нити (более 2 мм) [29]. Увеличение вязкости спермы снижает вероятность зачатия в паре, поскольку препятствует движению сперматозоидов [45]. Вискозипатия может быть обусловлена инфекционными заболеваниями, воспалительными процессами в органах мужской репродуктивной системы, варикоцеле, употреблением большого количества алкоголя, белковой пищи, приёмом анаболиков, табакокурением, снижением водного баланса и прочими причинами. У трети пациентов регистрируется идиопатическая вискозипатия. Установлено, что при синдроме вязкой спермы повышается уровень ИЛ-6 в эякуляте: авторы высказывают предположение о связи данного феномена с реакцией на возникновение окислительного стресса в мужской репродуктивной системе [36, 45, 50]. Показано положительное влияние противовоспалительной терапии с применением левофлоксацина на вязкость спермы у больных хроническим бактериальным простатитом [51]: после лечения она уменьшалась, также как и концентрация ИЛ-6 в семенной плазме.

Результаты отдельных работ констатируют присутствие ИЛ-6 в ооцитах, в жидкости зрелых фолликулов, что указывает на важную роль данного цитокина в процессах оплодотворения [52–54]. По мнению авторов, ИЛ-6 в женскую половую систему частично может попадать в составе мужской семенной жидкости [54].

Анализ полученной информации свидетельствует о том, что ИЛ-6 представляет собой важный компонент семенной плазмы мужчины, функцией цитокина является участие в формировании местного иммунного ответа. Несмотря на то, что физиологическая роль ИЛ-6 в сперме изучена недостаточно, в настоящий момент подтверждено, что его концентрация в эякуляте может увеличиваться при воспалительных и невоспалительных заболеваниях у мужчин, в том

числе при патологических процессах в добавочных половых железах и при различных формах мужского бесплодия. Данный факт указывает на возможную маркерную роль ИЛ-6 в диагностике патологических состояний органов мужской репродуктивной системы, что делает актуальным проведение дальнейших исследований, уточняющих функцию ИЛ-6 и диагностическое значение определения данного цитокина в эякуляте.

## Список литературы / References

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. М.: ГЭОТАР, 2014. 656 с.

Allergology and immunology. National leadership. Ed. R.M. Haitov, N.I. Plyina. Moscow: GEOTAR, 2014. 656 p. [In Russian].

2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.

Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p. [In Russian].

3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Мед. иммунология*. 2012; 14 (1-2): 9–20. doi:10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

Chereshnev V.A., Gusev E.Y. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2012; 14 (1-2): 9–20. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

4. Franza L., Carusi V., Altamura S., Caraffa A., Gallenga C.E., Kritas S.K., Ronconi G., Conti P., Pandolfi F. Interrelationship between inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-33, IL-37) and acquired immunity. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019; 33 (5): 1321–1326. doi: 10.23812/Editorial

5. Uciechowski P., Dempke W.C.M. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network. *Oncology*. 2020; 98 (3): 131–137. doi: 10.1159/000505099

6. Иванов А.М., Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Исследование моноцитарного хемотаксического фактора в моче. *Перм. мед. журн.* 2020; 37 (1): 93–101. doi: 10.17816/pmj37193-101

Ivanov A.M., Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Study of urinary monocytic chemotactic factor. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2020; 37 (1): 93–101. [In Russian]. doi:10.17816/pmj37193-101

7. Pilatz A., Hudemann C., Wolf J., Halefeld I., Paradowska-Dogan A., Schuppe H.C., Hossain H., Jiang Q., Schultheiss D., Renz H., Weidner W., Wagenlehner F., Linn T. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 2017; 5 (1): 23–30. doi: 10.1111/andr.12296

8. Булатова И. А., Щекотова А.П., Падучева С.В., Долгих О.В., Кривцов А.В., Третьякова Ю.И. Значение интерлейкина-6 и полиморфизма его гена (с174G) при вирусных, алкогольных и смешанных циррозах печени. *Клин. лаб. диагностики*. 2017; 62 (2): 100–103. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-100-103
- Bulatova I.A., Schekotova A.P., Paducheva S.V., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Tretyakova Yu.I. The significance of interleukin-6 and polymorphism of its gene (C174G) under viral, alcoholic and mixed cirrhosis of liver. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62 (2): 100–103. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-100-103
9. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Еремина А.В., Трунов А.Н. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. *Сиб. науч. мед. журн.* 2018; 38 (5): 5–10. doi: 10.15372/SSMJ20180501
- Chernykh V.V., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Eremina A.V., Trunov A.N. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (5): 5–10. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180501
10. Ferreira L., Lado-Baleato Ó., Suárez-Antelo J., Toubes M.E., San José M.E., Lama A., Rodríguez-Núñez N., Álvarez-Dobaño J.M., González-Barcala F.J., Ricoy J., Gude F., Valdés L. Diagnosis of infectious pleural effusion using predictive models based on pleural fluid biomarkers. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (4): 254–263. doi: 10.4103/atm.ATM\_77\_19
11. Kakar M., Delorme M., Broks R., Asare L., Butnere M., Reinis A., Engelis A., Kroica J., Saxena A., Petersons A. Determining acute complicated and uncomplicated appendicitis using serum and urine biomarkers: interleukin-6 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36 (5): 629–636. doi: 10.1007/s00383-020-04650-y
12. Kessler K., Hornemann S., Rudovich N., Weber D., Grune T., Kramer A., Pfeiffer A.F.H., Pivovarova-Ramich O. Saliva samples as a tool to study the effect of meal timing on metabolic and inflammatory biomarkers. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 340. doi: 10.3390/nu12020340
13. Ygberg S., Fowler Å., Bogdanovic G., Wickström R. The cerebrospinal fluid interleukin-6/interleukin-10 ratio differentiates pediatric tick-borne infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (3): 239–243. doi: 10.1097/INF.0000000000002552
14. Алейник В.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М., Ибрагимова С.Р., Шокирова С.М. Влияние илюностаина на иммунные свойства и протеолитическую активность спермы у мужчин с нарушением фертильности. *Re-health journal*. 2019; (2): 11–21.
- Aleynik V.A., Babich S.M., Khodzhimatov G.M., Ibragimova S.R., Shokirova S.M. Influence of ulinostat on immune properties and proteolytic activity of seem in men with fertility disturbances. *Re-health Journal*. 2019; (2): 11–21. [In Russian].
15. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Содержание моноцитарного хемотаксического фактора в нормальной сперме и в образцах эякулята с пониженной фертильностью. *Перм. мед. журн.* 2019; 36 (3): 29–37. doi: 10.17816/pmj36328-37
- Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Monocyte chemotactic factor content in normal sperm and in samples of ejaculate with diminished fertility. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019; 36 (3): 29–37. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj36328-37
16. Celińska A., Fracki S., Sangidorj D., Barcz E. Role of inflammatory cytokines in male infertility. *Ginekol. Pol.* 2006; 77 (5): 404–411.
17. Elfassy Y., Bongrani A., Levy P., Foissac F., Fellahi S., Faure C., McAvoy C., Capeau J., Dupont J., Fève B., Levy R., Bastard J.P., Metasperme group. Relationships between metabolic status, seminal adipokines, and reproductive functions in men from infertile couples. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (1): 67–77. doi: 10.1530/EJE-19-0615
18. Lotti F., Maggi M. Interleukin 8 and the male genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 100 (1): 54–65. doi: 10.1016/j.jri.2013.02.004
19. Hassani-Bafrani H., Najaran H., Razi M., Rashtbari H. Berberine ameliorates experimental varicocele-induced damages at testis and sperm levels; evidences for oxidative stress and inflammation. *Andrologia*. 2019; 51 (2): e13179. doi: 10.1111/and.13179
20. Djourabchi Borojerdi A.S., Welchowski T., Peng W., Buchen A., Novak N., Haidl G., Duan Y.G., Allam J.P. Human spermatozoa of male patients with subfertility express the interleukin-6 receptor. *Andrologia*. 2020; 52 (4): e13511. doi: 10.1111/and.13511
21. Haidl G., Allam J.P., Schuppe H.C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia*. 2008; 40 (2): 92–96. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00819.x
22. Micheli L., Collodel G., Cerretani D., Menchiarri A., Noto D., Signorini C., Moretti E. Relationships between ghrelin and obestatin with MDA, proinflammatory cytokines, GSH/GSSG ratio, catalase activity, and semen parameters in infertile patients with leukocytospermia and varicocele. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 7261842. doi: 10.1155/2019/7261842
23. Habibi B., Seifi B., Mougahi S.M., Ojaghi M., Sadeghipour H.R. Increases in interleukin-6 and interferon-gamma levels is progressive in immature rats with varicocele. *Ir. J. Med. Sci.* 2015; 184 (2): 531–537. doi: 10.1007/s11845-014-1167-3
24. Grande G., Milardi D., Baroni S., Luca G., Pontecorvi A. Identification of seminal markers of male

accessory gland inflammation: From molecules to proteome. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80 (2): e12992. doi: 10.1111/aji.12992

25. Jiwakanon J., Dalin A.M. Short communication: Concentration of TGF- $\beta$ 1, IL-10 and IL-6 in boar seminal plasma and TGF- $\beta$ 1 level in different fractions of ejaculates. *Anim. Reprod. Sci.* 2012; 131 (3-4): 194–198. doi: 10.1016/j.anireprosci.2012.03.003

26. Korrovits P., Ausmees K., Mändar R., Punab M. Seminal interleukin-6 and serum prostate-specific antigen as possible predictive biomarkers in asymptomatic inflammatory prostatitis. *Urology.* 2011; 78 (2): 442–446. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.013

27. Martínez-Prado E., Camejo Bermúdez M.I. Expression of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-10, HSP-60, anti-HSP-60 antibodies, and anti-sperm antibodies, in semen of men with leukocytes and/or bacteria. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63 (3): 233–243. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00786.x

28. Moretti E., Collodel G., Mazzi L., Campagna M., Iacoponi F., Figura N. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertil. Steril.* 2014; 102 (2): 354–360. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.017

29. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с.

WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Ed. L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. [In Russian].

30. Бабич С.М., Нигматшаева Х.Н., Алейник В.А., Ходжиматов Г.М., Ибрагимова С.Р., Ахмаджонова Г.М. Иммуные свойства спермы и цервикальной слизи у супругов с нарушениями фертильности. *Мол. ученый.* 2018; (34): 14–17.

Babich S.M., Nigmatshaeva H.N., Alejnik V.A., Hodzhimatov G.M., Ibragimova S.R., Ahmadzhonova G.M. Immune properties of sperm and cervical mucus in spouses with impaired fertility. *Molodoy uchenyy = Young Scientist.* 2018; (34): 14–17. [In Russian].

31. Драннік Г.М., Порошина Т.В., Добровольська Л.І. Рівень неспецифічних гуморальних факторів імунітету в еякуляті здорових чоловіків. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2011; (3): 94–97.

Drannik G.M., Poroshina T.V., Dobrovol'skaya L.I. The level of non-specific humoral factors of immunity in the ejaculate of healthy men. *Imunologiya ta alerhologiya: nauka i praktika = Immunology and Allergy: Science and Practice.* 2011; (3): 94–97. [In Ukrainian].

32. Максимюк Г.В., Воробець З.Д., Максимюк В.М. Рівень IL-6, IL-8 і IL-10 у спермі чоловіків. *Світ мед. та біол.* 2015; (3): 59–63.

Maksimyuk A.V., Vorobec Z.D., Maksim'yuk V.M. The level of IL-6, IL-8 and IL-10 in the semen of a man. *Svit meditsini ta biologii = World of Medicine and Biology.* 2015; (3): 59–63. [In Ukrainian].

33. Leisegang K., Henkel R., Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019; 82 (5): e13178. doi: 10.1111/aji.13178

34. Mohamad N.V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., Jolly J.J., Nur-Farhana M.F., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019; 22 (2): 129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487

35. Ausmees K., Korrovits P., Timberg G., Erm T., Punab M., Mändar R. Semen quality in middle-aged males: associations with prostate-specific antigen and age-related prostate conditions. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2014; 17 (1): 60–66. doi: 10.3109/14647273.2014.881563

36. Collodel G., Moretti E., Brecchia G., Kuželová L., Arruda J., Mourvaki E., Castellini C. Cytokines release and oxidative status in semen samples from rabbits treated with bacterial lipopolysaccharide. *Theriogenology.* 2015; 83 (7): 1233–1240. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.01.008

37. Qian L., Zhou Y., Du C., Wen J., Teng S., Teng Z. IL-18 levels in the semen of male infertility: semen analysis. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 64: 190–192. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.005

38. Haidl F., Haidl G., Oltermann I., Allam J.P. Seminal parameters of chronic male genital inflammation are associated with disturbed sperm DNA integrity. *Andrologia.* 2015; 47 (4): 464–469. doi: 10.1111/and.12408

39. Aghazarian A., Huf W., Pflüger H., Klatte T. The association of seminal leucocytes, interleukin-6 and interleukin-8 with sperm DNA fragmentation: A prospective study. *Andrologia.* 2019; 51 (11): e13428. doi: 10.1111/and.13428

40. Dehghan Marvast L., Aflatoonian A., Talebi A.R., Ghasemzadeh J., Pacey A.A. Semen inflammatory markers and *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2016; 48 (7): 729–736. doi: 10.1111/and.12501

41. Easterhoff D., Ontiveros F., Brooks L.R., Kim Y., Ross B., Silva J.N., Olsen J.S., Feng C., Hardy D.J., Dunman P.M., Dewhurst S. Semen-derived enhancer of viral infection (SEVI) binds bacteria, enhances bacterial phagocytosis by macrophages, and can protect against vaginal infection by a sexually transmitted bacterial pathogen. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013; 57 (6): 2443–2450. doi: 10.1128/AAC.02464-12

42. Tartibian B., Maleki B.H. The effects of honey supplementation on seminal plasma cytokines, oxidative stress biomarkers, and antioxidants during 8 weeks of intensive cycling training. *J. Androl.* 2012; 33 (3): 449–461. doi: 10.2164/jandrol.110.012815

43. Aghazarian A., Stancik I., Huf W., Pflüger H. Evaluation of leukocyte threshold values in semen to detect inflammation involving seminal interleukin-6

- and interleukin-8. *Urology*. 2015; 86 (1): 52–56. doi: 10.1016/j.urology.2015.04.012
44. Галькович К.Р. Острая задержка мочеиспускания: учебно-методическое пособие. Пермь, 2019. 109 с.
- Galkovich K.R. Acute urinary retention: a training manual. Perm, 2019. 109 p. [In Russian].
45. Сеидов К.С., Асфандияров Ф.Р., Мирошников В.М., Выборнов С.В., Ляшенко В.В., Степанович О.В. Оптимизация лечебных алгоритмов у субфертильных мужчин с вискозипатией и астенозооспермией, обусловленных хроническим простатитом. *Астрах. мед. журн.* 2017; (2): 104–111.
- Seidov K.S., Asfandiyarov F.R., Miroshnikov V.M., Vybornov S.V., Lyashenko V.V., Stepanovich O.V. Optimization of therapeutic algorithms in subfertile men with viscosopathy and asthenozoospermia caused by chronic prostatitis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; (2): 104–111. [In Russian].
46. Eldamnhoury E.M., Elatrash G.A., Rashwan H.M., El-Sakka A.I. Association between leukocytospermia and semen interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men. *Andrology*. 2018; 6 (5): 775–780. doi: 10.1111/andr.12513
47. Fathy A., Chen S.J., Novak N., Schuppe H.C., Haidl G., Allam J.P. Differential leucocyte detection by flow cytometry improves the diagnosis of genital tract inflammation and identifies macrophages as proinflammatory cytokine-producing cells in human semen. *Andrologia*. 2014; 46 (9): 1004–1012. doi: 10.1111/and.12188
48. Kokab A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R., Modarresi M.H., Aarabi M., Jennings R., Pacey A.A., Eley A. Raised inflammatory markers in semen from men with asymptomatic chlamydial infection. *J. Androl.* 2010; 31 (2): 114–120. doi: 10.2164/jandrol.109.008300
49. Moretti E., Figura N., Campagna M.S., Gonnelli S., Iacoponi F., Collodel G. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected men. *Urology*. 2015; 86 (1): 41–46. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.068
50. Castiglione R., Salemi M., Vicari L.O., Vicari E. Relationship of semen hyperviscosity with IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 and ROS production in seminal plasma of infertile patients with prostatitis and prostatic vesiculitis. *Andrologia*. 2014; 46 (10): 1148–1155. doi: 10.1111/and.12207
51. Vicari L.O., Castiglione R., Salemi M., Vicari B.O., Mazzarino M.C., Vicari E. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients. *Andrologia*. 2016; 48 (4): 380–388. doi: 10.1111/and.12456
52. Jatesada J., Elisabeth P., Anne-Marie D. Seminal plasma did not influence the presence of transforming growth factor- $\beta$ 1, interleukin-10 and interleukin-6 in porcine follicles shortly after insemination. *Acta Vet. Scand.* 2013; 55: 66. doi: 10.1186/1751-0147-55-66
53. Paktinat S., Hashemi S.M., Ghaffari Novin M., Mohammadi-Yeganeh S., Salehpour S., Karamian A., Nazarian H. Seminal exosomes induce interleukin-6 and interleukin-8 secretion by human endometrial stromal cells. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 235: 71–76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.010
54. Waberski D., Schäfer J., Bölling A., Scheld M., Henning H., Hambruch N., Schuberth H.J., Pfarrer C., Wrenzycki C., Hunter R.H.F. Seminal plasma modulates the immune-cytokine network in the porcine uterine tissue and pre-ovulatory follicles. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0202654. doi: 10.1371/journal.pone.0202654

#### Сведения об авторах:

Константин Романович Галькович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9039-7117, e-mail: kr20211@yandex.ru  
Дмитрий Юрьевич Соснин, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1232-8826, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

#### Information about the authors:

Konstantin R. Gal'kovich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9039-7117,  
e-mail: kr20211@yandex.ru

Dmitriy Yu. Sosnin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1232-8826, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2020

После доработки 08.07.2020

Принята к публикации 13.07.2020

Received 25.05.2020

Revision received 08.07.2020

Accepted 13.07.2020