



Взаимосвязь микробиома и мастоцитоза тестикулярной ткани при азооспермии

© Михаил В. Фаниев¹, Зиёратшо А. Кадыров¹, Татьяна В. Федоренко²,
Ярослав В. Прокофьев³, Дмитрий И. Водолажский⁴, Анастасия Р. Сеницына¹

¹ Российский университет дружбы народов [Москва, Россия]

² Детская городская клиническая больница г. Краснодара [Краснодар, Россия]

³ Казанская государственная медицинская академия [Казань, Россия]

⁴ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского — Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского [Симферополь, Республика Крым]

Аннотация

Введение. Мужское бесплодие — это сложное заболевание с множеством потенциальных причин, включая гормональный дисбаланс, анатомические проблемы, генетические факторы, факторы образа жизни и многое другое. Но на сегодняшний день, существует достаточно обширная группа бесплодных мужчин с неустановленными причинами заболевания.

Цель исследования. Провести анализ таксономической структуры микробиома тестикулярной ткани и урогенитального тракта инфертильных мужчин, исследовать взаимосвязь между микробиомом тестикулярной ткани и мастоцитами паренхимы яичка

Материалы и методы. Исследование выполнено на образцах тестикулярной ткани инфертильных пациентов с азооспермией (n = 33). Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от формы азооспермии: группа 1 — инфертильные пациенты с необструктивной азооспермией (НОА) (n = 21); группа 2 — инфертильные пациенты с обструктивной азооспермией (ОА) (n = 12). Методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) выполнено исследование структуры бактериальной микробиоты тестикулярной ткани. Для определения ИГХ-экспрессии маркёров мастоцитов использовали иммуногистохимическую окраску с анти-MCT (Anti-Mast Cell Tryptase).

Результаты. Микробиота пациентов с НОА заметно отличается от микробиоты пациентов с ОА (p < 0,05). В группе 1 достоверно чаще обнаруживаются представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Xanthomonadaceae*, родов *Fingoldia*, *Bifidobacterium*, *Porphiromonas*, *Prevotella*, *Peptoniphilus* и *Pseudomonas*. Отличительной особенностью группы 2 является редкая встречаемость рода *Prevotella*. Гистохимический анализ выявил мастоцитоз в межканальцевой строме практически в 83% случаев азооспермии. В канальцевых структурах мастоциты встречаются в 68% случаев и коррелируют с микробиомом тестикулярной ткани.

Заключение. Повреждения, вызванные мастоцитами в строме и канальцах, взаимосвязаны с таксономической структурой микробиома тестикулярной ткани. Кроме того, яички пациентов с НОА имеют качественно и количественно более разнообразный спектр микробиоты как на уровне семейств, так и родов в отличии от пациентов с ОА.

Ключевые слова: микробиом; микробиота; мастоциты; тестикулярная ткань; азооспермия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Благодарности.** Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке публикации сотрудникам Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: Д.Р. Хуснутдиновой, главному инженеру проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований; Т.В. Григорьевой, канд. биол. наук, старшему научному сотруднику OpenLab «Омиксные технологии»; М.И. Маркеловой, младшему научному сотруднику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положений Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы (Протокол № 4 от 18 января 2024 года об одобрении научного исследования «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия»). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: М.В. Фаниев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи; З.А. Кадыров — анализ данных, научное редактирование, научное руководство; Т.В. Федоренко — обзор публикаций, написание текста рукописи; Я.В. Прокофьев — сбор данных, анализ данных; Д.И. Водолажский — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; А.Р. Сеницына — работа с биологическим материалом, софтверная поддержка.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Владимирович Фаниев; faniev.mv@gmail.ru

Поступила в редакцию: 18.11.2023. **Принята к публикации:** 13.03.2024. **Опубликована:** 26.06.2020.

Для цитирования: Фаниев М.В., Кадыров З.А., Федоренко Т.В., Прокофьев Я.В., Водолажский Д.И., Сеницына А.Р. Взаимосвязь микробиома и мастоцитоза тестикулярной ткани при азооспермии. *Вестник урологии*. 2024;12(3):97-105. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-97-105.

Interaction between microbiome and testicular tissue mastocytes in male infertility

© Mikyail V. Faniev¹, Zieratsho A. Kadyrov¹, Tatiana V. Fedorenko²,
Yaroslav V. Prokopiev³, Dmitriy I. Vodolazhsky⁴, Anastasiya R. Sinitsyna¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) [Moscow, Russian Federation]

² Krasnodar City Children's Clinical Hospital [Krasnodar, Russian Federation]

³ Kazan State Medical Academy [Kazan, Russian Federation]

⁴ Georgievsky Order of Labour Red Banner Medical Institute — Vernadsky Crimean Federal University [Simferopol, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Male infertility is a complex condition with many potential causes, including hormonal imbalances, anatomical problems, genetic factors, lifestyle factors and more. But today, there is a fairly large group of infertile men with unknown causes of the disease.

Objective. To analyze the taxonomic microbial diversity of testicular tissue and the urogenital tract of infertile men and to identify correlations between the microbiome and mastocytes in the testicular parenchyma.

Materials & methods. The study was performed on testicular tissue samples from infertile patients with azoospermia ($n = 33$). All patients were divided into two groups based on the form of azoospermia: group 1 — infertile patients with non-obstructive azoospermia (NOA) ($n=21$); and group 2 — infertile with obstructive azoospermia (OA) patients ($n=12$). The bacterial diversity of testicular tissue was studied by the method of high-performance new generation sequencing (NGS). Immunohistochemical staining with anti-MCT (Anti-Mast Cell Tryptase) was used to determine the IHC expression of mastocyte markers.

Results. The microbiome of patients with NOA differs markedly from the microbiome of patients with OA ($p < 0.05$). In group 1, representatives of the *Enterobacteriaceae* and *Xanthomonadaceae* families, the genera *Finegoldia*, *Bifidobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Peptoniphilus* and *Pseudomonas* are significantly more often found. A distinctive feature of group 2 is the rare occurrence of the genus *Prevotella*. Histochemical analysis revealed mastocytosis in the in-between-canalicular stroma approximately in 83% of azoospermia cases. Mastocytes are found in tubule structures in 68% of cases and correlate with the microbiome of testicular tissue.

Conclusions. Injuries caused by mastocytes in the stroma and tubular structures are interrelated with the taxonomic diversity of testicular tissue. Moreover, the testicles of NOA-patients have a qualitatively and quantitatively more diverse spectrum both at the level of families and genera, unlike OA-patients.

Keywords: microbiome; mastocytes; testicular tissue; azoospermia

Financing. The study was not sponsored. **Acknowledgments.** The authors would like to express their gratitude for the assistance provided for preparation of the manuscript by the following employees from the Institute of Fundamental Medicine and Biology at Kazan (Volga Region) Federal University: D.R. Khusnutdinova, Chief Engineer, Interdisciplinary Centre for Proteomic Research Project; T.V. Grigorieva, Cand.Sc.(Biol), senior researcher, Open Lab "Omixon Technologies"; M.I. Markelova, Junior Researcher. Their contribution was invaluable in ensuring the successful completion of this publication. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of RUDN University (Protocol No. 4 dated January 18, 2024 on the approval of the scientific study "Testicular microbiome as a prognosis factor for male infertility"). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: M.V. Faniev — study concept, study design development, drafting the manuscript; Z.A. Kadyrov — scientific supervision, scientific editing; T.V. Fedorenko — literature review, drafting the manuscript; Ya.V. Prokopiev — data acquisition, data analysis; D.I. Vodolazhsky — data analysis, critical review, scientific editing; A. R. Sinitsyna — work with biological material, software support.

✉ **Corresponding author:** Mikhail V. Faniev; faniev.mv@gmail.ru

Received: 11/18/2023. **Accepted:** 03/13/2024. **Published:** 06/26/2024.

For citation: Faniev M.V., Kadyrov Z.A., Fedorenko T.V., Prokopiev Ya.V., Vodolazhsky D.I., Sinitsyna A.R. Interaction between microbiome and testicular tissue mastocytes in male infertility. *Urology Herald*. 2024;12(3):97-105. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-97-105.

Введение

Мужское бесплодие приобретает важное социальное значение и становится все более серьезной медицинской проблемой, хотя механизм его возникновения остаётся плохо изученным. В последние годы наблюдается растущий интерес к пониманию

причин и методов лечения мужского бесплодия [1, 2].

Репродукция, как известно — сложный процесс, в основе которого лежит взаимодействие эндокринной и иммунной систем и микробиоты. Тестикулярный иммунитет характеризуется так называемой иммун-

ной привилегией, механизмом, который позволяет избежать аутоиммунных атак против белков, экспрессируемых сперматозоидами [3]. В то же время, тестикулярная ткань обладает эффективным локальным врождённым и адаптивным иммунитетом [4, 5]. Тучные клетки (мастоциты) являются одной из наиболее значимых популяций иммунных клеток в яичках [6]. Они вносят свой вклад в иммунную привилегию яичка и гомеостаз, который они поддерживают [7] благодаря своей общей роли в регуляции проницаемости сосудов и иммуномодуляции, а также предположительно и в сперматогенезе [8]. В последнее время обсуждается вопрос об участии тучных клеток в неконтролируемых воспалительных реакциях при различных клинических состояниях [9]. Например, мастоциты накапливаются в атеросклеротических бляшках и, вероятно, играют решающую роль в развитии инфаркта и инсульта [10]. Показано участие тучных клеток в патогенезе эндометриоза, болезни Crohn и воспалительных заболеваний кишечника, а также в развитии лёгочного и печёночного фиброза [11, 12]. Специфические пути регуляции тучных клеток при тестикулярных поражениях остаются невыясненными. Вместе с тем, считается, что в яичках человека увеличение количества интерстициальных мастоцитов приводит к нарушению сперматогенеза [13, 14] и, возможно, к мужскому бесплодию [15].

Наряду с этим, изучение таксономической структуры микробиома тестикулярной ткани является одной из самых динамичных областей исследования нашего времени, особенно после усовершенствования в технологии сбора и анализа данных о последовательностях ДНК [16]. Методы секвенирования нового поколения (next-gen sequencing — NGS) предоставили возможность оценки микробных сообществ различных органов и тканей. В настоящее время публикуется всё больше исследований о связи между микроорганизмами и мужским бесплодием, однако микробиом тестикулярной ткани изучен недостаточно в сравнении с другими системами и органами. Сложность мужского бесплодия привела к пониманию того, что интегрированный многокомпонентный анализ может быть оптимальным для выявления этого заболевания [17].

Цель исследования: провести анализ таксономической структуры микробиома те-

стикулярной ткани и урогенитального тракта мужчин с азооспермией и исследовать связь между микробиомом тестикулярной ткани и мастоцитами в паренхиме яичка.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили образцы тестикулярной ткани инфертильных пациентов с азооспермией ($n = 33$) в возрасте от 23 до 74 лет.

После обследования общесоматического статуса и основной патологии каждому пациенту была выполнена TESE с забором биоптата в период с 2018 по 2021 годы. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от формы азооспермии: группа 1 ($n = 21$) — инфертильные пациенты с необструктивной азооспермией (НОА); группа 2 ($n = 12$) — инфертильные пациенты с обструктивной азооспермией (ОА).

Полученный материал был отправлен на рутинное патогистологическое исследование. При проведении гистологического анализа важным этапом микроскопического изучения биоптата яичка являлась оценка степени нарушений сперматогенеза по Шкале D. De Kretser и A. Holstein, что подтверждало диагностику азооспермии различного генеза. Помимо оценки состояния семенных канальцев, большое внимание было обращено к межканальцевой структуре паренхимы яичка (приоритет изобретения 2023117159, от 29.06.2023 года «Способ прогнозирования идиопатического мужского бесплодия в условиях программ вспомогательных репродуктивных технологий»). Оценивали состояние микроциркуляторного русла и соотношение клеток Leydig, фибробластов, макрофагов и мастоцитов. Для определения ИГХ-экспрессии маркёров мастоцитов использовали иммуногистохимическую окраску с анти-MCT (Anti-Mast Cell Tryptase).

Для исследования структуры микробиома тестикулярной ткани был проведён анализ ампликонов бактериального гена 16S рРНК с использованием высокопроизводительного NGS [приоритет изобретения 2022121553, от 08.08.2022 года «Способ малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани у инфертильных мужчин»]. Также для генетического исследования бактериального спектра урогенитального тракта и контроля чистоты метода был произведён забор биологического материала из уретры у каждого паци-

ента, которому проводили биопсию яичка. Данные обрабатывали с помощью программы QIIME ver. 1.9.1 ("Caporaso Lab", Northern Arizona University, Flagstaff, AZ, USA).

Для оценки регуляции процесса сперматогенеза и функций клеток Sertoli в крови пациентов определяли концентрацию гормонов: фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, ингибин В и тестостерон.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных выполняли в программной среде R ("The R Foundation for Statistical Computing", Vienna, Austria, <https://www.r-project.org/>). Нормальность распределения определяли с помощью теста Shapiro-Wilk. Корреляционный анализ был проведен с использованием коэффициента Spearman. Значение $p < 0,05$ было принято как статистически значимое.

Результаты

Средний возраст пациентов ($M \pm SD$) составил $39,4 \pm 10,7$ лет, средняя продолжительность бесплодного брака — $7,2 \pm 7,8$ лет.

Нами обнаружено, что микробиом пациентов с НОА заметно отличается от микробиома пациентов с ОА ($p < 0,05$). А именно, в группе 1 достоверно чаще обнаруживаются представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Xanthomonadaceae*, родов *Fingoldia*, *Bifidobacterium*, *Porphiromonas*, *Prevotella*, *Peptoniphilus* и *Pseudomonas* (рис. 1).

Анализ уровня гормонов показал снижение концентрации тестостерона и увеличение ФСГ и ЛГ у пациентов группы 1. При этом установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем Ингибина В и уровнями ФСГ и ЛГ у пациентов группы 1 ($r = -0,678$; $p < 0,05$; $r = -0,645$; $p < 0,05$) и в тестикулярной ткани и в уретре. Также обращает на себя внимание тот факт, что чем выше ФСГ и ЛГ у пациентов с НОА, тем меньшее количество таксонов обнаруживается в уретре ($r = -0,485$; $p < 0,05$) (рис. 2).

В группе 2 также чаще встречались представители семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Fingoldia*, *Peptoniphilus* и *Pseudomonas* (рис. 1). Отличительной особенностью пациентов с ОА является редкое обнаружение рода *Prevotella*. Общее же количество обнаруженных таксонов в группе 2 достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе пациентов с НОА (рис. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что количество таксономических групп в уретре значительно ниже, чем в яичках в обеих группах. При этом выявлена отрицательная корреляционная связь индекса альфа-разнообразия Shannon ($r = 0,591$; $p < 0,05$) и индекса Simpson ($r = 0,680$; $p < 0,05$) с количеством мастоцитов в строме в группе с ОА.

При проведении гистологического анализа отмечено утолщение интимы и склероз наружной оболочки кровеносных сосудов, который свидетельствовал об атеросклерозе. Кроме того, выявлены повреждения и дегенерация клеток Leydig, которые часто сопутствуют нарушениям сперматогенеза. Гистопатологический анализ выявил положительную ИГХ-реакцию на триптазу мастоцитов (анти-МСТ), которая проявлялась окрашиванием в виде гранулированного цитоплазматического узора, ограниченного тучными клетками (некоторые из них — с дегрануляцией).

В результате у пациентов с азооспермией и с бедной палитрой микробного спектра было отмечено большое количество мастоцитов в межканальцевой строме практически в 83 % случаев.

В свою очередь мастоциты в канальцевых структурах при азооспермии встречаются в 68% случаев и коррелируют с микробиомом. Так, например, в группе НОА выявлена высокая положительная корреляционная связь с *Bifidobacterium* ($r = 0,710$; $p < 0,05$) и *Dermabacter* ($r = 0,527$; $p < 0,05$), в то время как в группе ОА выявлена положительная корреляция с: *Cloacibacterium* ($r = 0,961$; $p < 0,05$), *Propionibacterium* ($r = 0,665$; $p < 0,05$), *Collinsella* ($r = 0,665$; $p < 0,05$), *Porphiromonas* ($r = 0,647$; $p < 0,05$), *Staphylococcaceae* ($r = 0,632$; $p < 0,05$). Полное отсутствие мастоцитов выявлено лишь у 32% пациентов.

Обсуждение

Локальное увеличение количества тучных клеток в корреляции с нарушениями микробного сообщества может быть важным фактором, приводящим к необратимым изменениям в тестикулярной ткани и бесплодию у мужчин. Таким образом, представить развитие азооспермии можно в виде порочного круга, началом которого является инфекционный агент (рис. 5).

Несмотря на мощный иммунный арсенал мужских гонад и наличие собственной

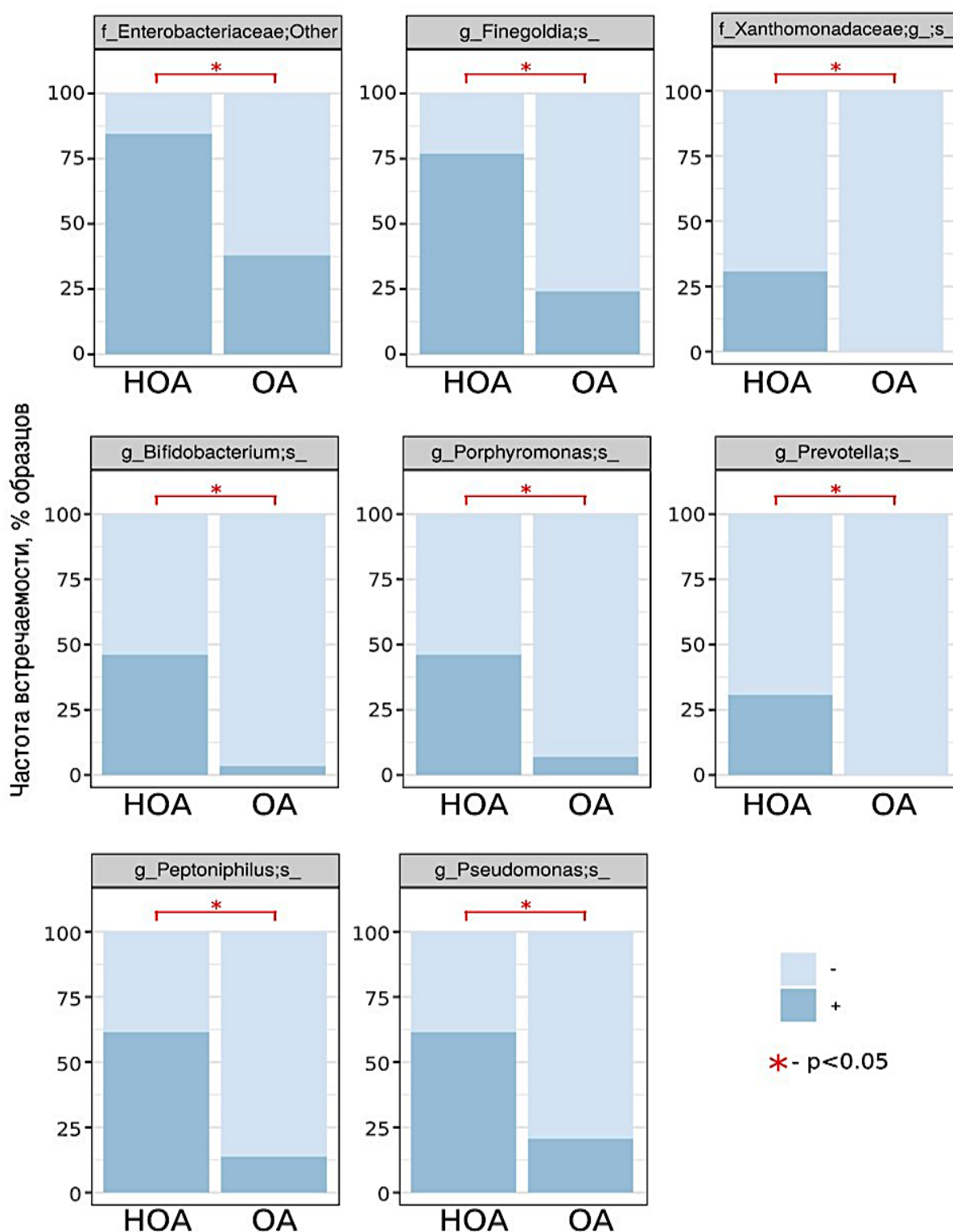


Рисунок 1. Частота встречаемости бактериальных таксонов в образцах ткани яичка

микробиоты, поражение яичка возможно патогенами из уретры, а также патогенной флорой, передающейся половым путём [18]. Под воздействием инфекционного агента происходит нарушение целостности гематотестикулярного барьера и активация

локального иммунного ответа с синтезом и продукцией медиаторов воспаления [19]. В свою очередь эти события приводят к изменению уникального микробного ландшафта урогенитального тракта и гонад.

В этом исследовании мы изучили так-

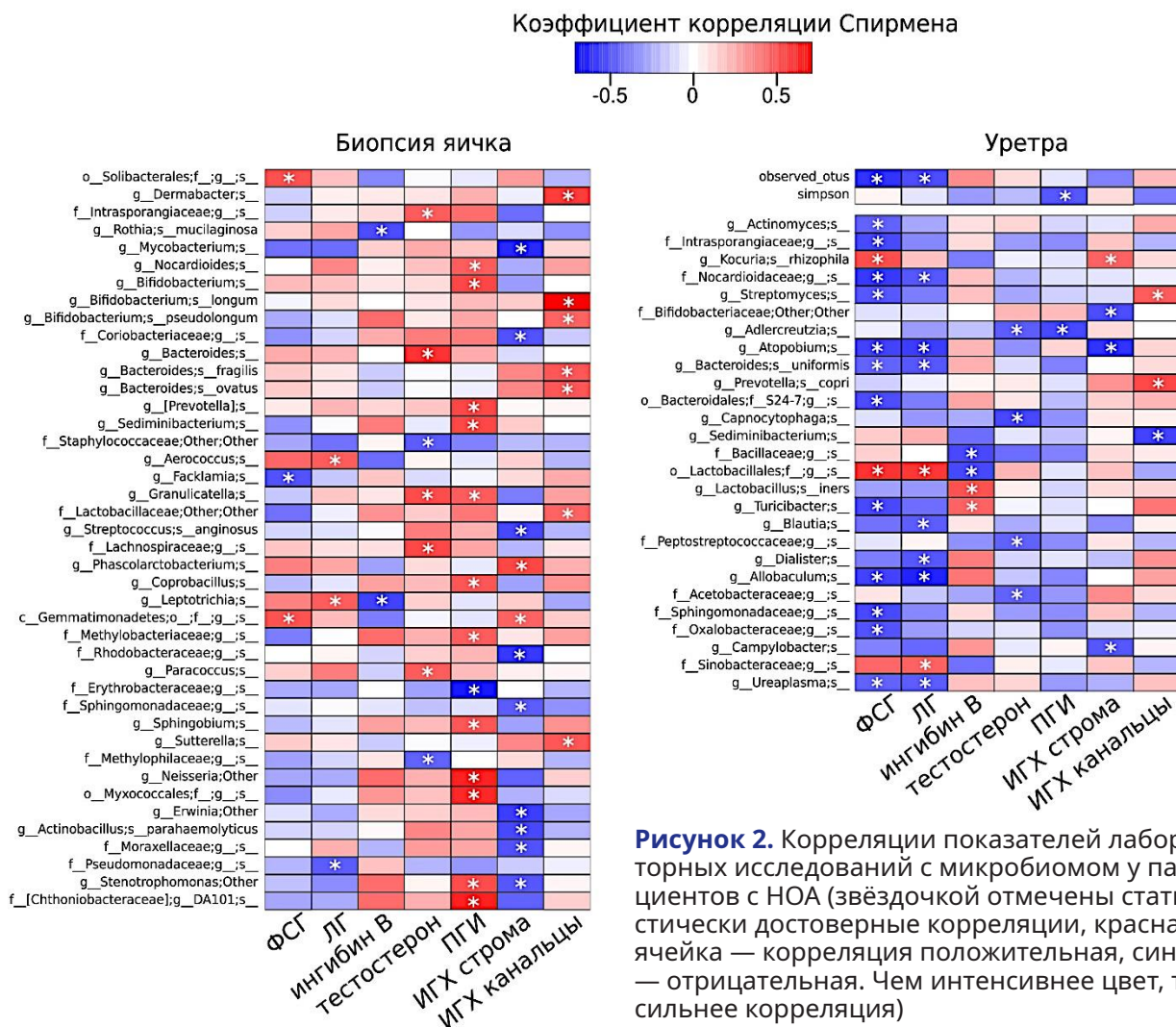


Рисунок 2. Корреляции показателей лабораторных исследований с микробиомом у пациентов с НОА (звёздочкой отмечены статистически достоверные корреляции, красная ячейка — корреляция положительная, синяя — отрицательная. Чем интенсивнее цвет, тем сильнее корреляция)

сономическую структуру микробиома тестикулярной ткани и уретры пациентов с обструктивной и необструктивной азооспермией, а также взаимосвязь между количеством мастоцитов и микробиомом. При биопсии яичек у пациентов с азооспермией достоверно чаще обнаруживаются представители *Enterobacteriaceae* и *Xanthomonadaceae* семейств, родов *Fingoldia*, *Bifidobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Peptoniphilus* и *Pseudomonas*. Как известно из данных литературы, *Lactobacillus*, *Pseudomonas* и *Prevotella* представляют собой основные бактерии, содержащиеся в семенной жидкости. Однако обилие *Prevotella* снижает численность *Lactobacillus*, а также отрицательно коррелирует с концентрацией сперматозоидов [20], а большое количество *Pseudomonas* напрямую связано с общим количеством подвижных сперматозоидов [21]. В нашем исследовании представители рода *Prevotella* у пациентов с НОА встречаются

в большом количестве, а у пациентов с ОА — в очень малых, вплоть до полного отсутствия. По данным литературы, умеренное количество *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Gardnerella* и в том числе *Prevotella* обнаруживаются в образцах семенной жидкости здоровых мужчин [22].

Также нарушение целостности гематотестикулярного барьера приводит к увеличению количества тучных клеток в соединительной ткани с последующим нарушением таксономической структуры микробиоты тестикул [23]. Известно, что мастоциты широко распространены в соединительных тканях, могут участвовать как в острых, так и хронических воспалительных реакциях. А триптаза, вырабатываемая мастоцитами, вызывает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, что приводит к фиброзу и склерозу тканей [6, 24]. При проведении корреляционного анализа у пациентов с азооспермией и с бедной палитрой микробного спектра было отмечено, что значительно больше

Коэффициент корреляции Спирмена

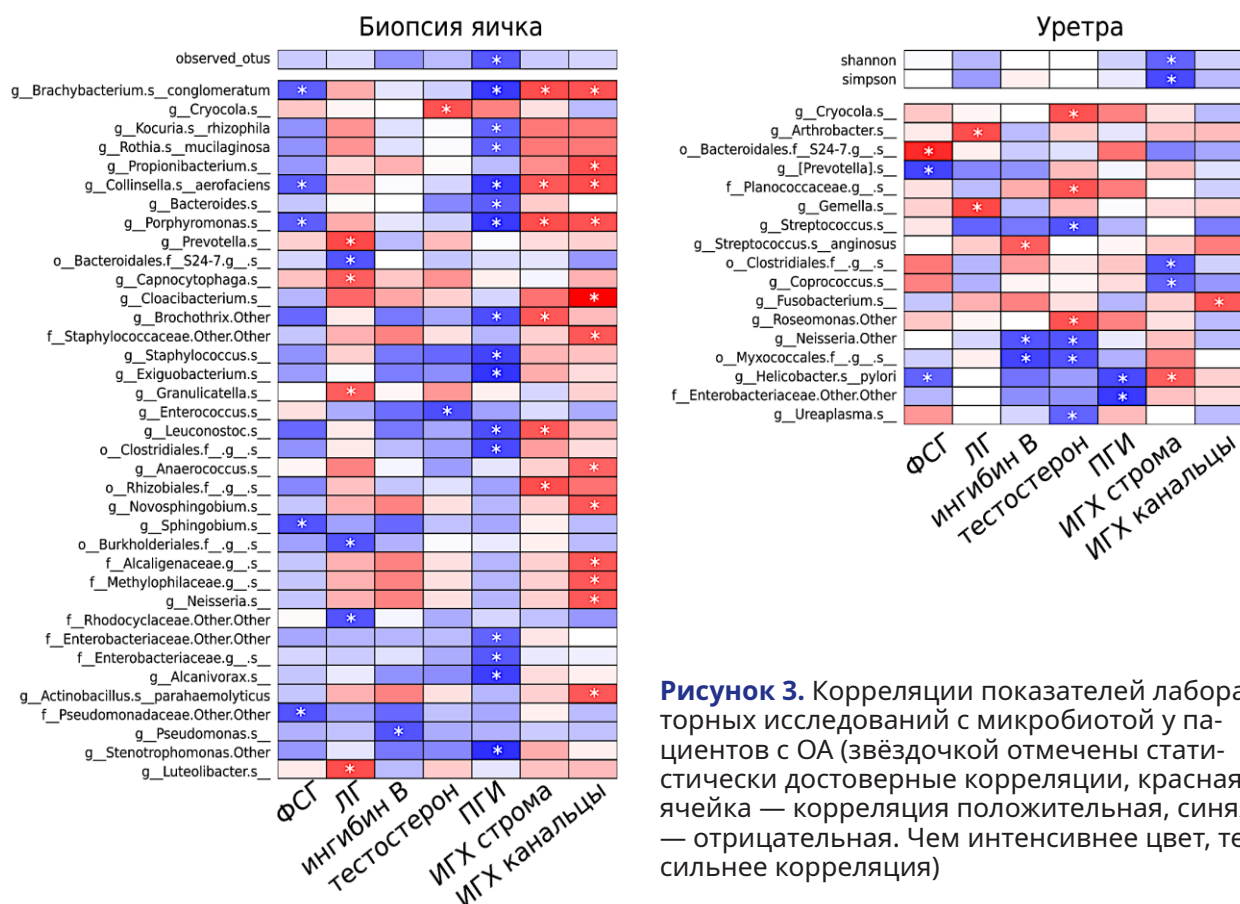
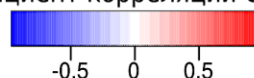


Рисунок 3. Корреляции показателей лабораторных исследований с микробиотой у пациентов с ОА (звёздочкой отмечены статистически достоверные корреляции, красная ячейка — корреляция положительная, синяя — отрицательная. Чем интенсивнее цвет, тем сильнее корреляция)

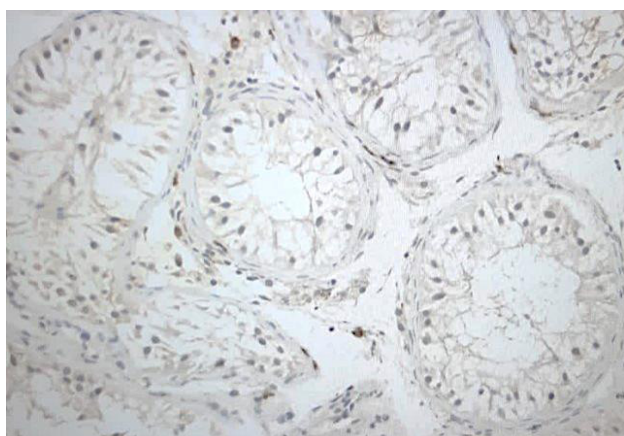


Рисунок 4. Ткань яичка пациента с азооспермией. Иммуногистохимическая окраска с анти-МСТ. Мастоциты видны как клетки, окрашенные коричневым цветом, содержащие гранулы в цитоплазме

мастоцитов в строме обнаруживается у пациентов в группе 2 ($p < 0,05$). И чем больше количество мастоцитов в строме обнаруживается у пациентов с ОА, тем у них меньше разнообразие микробиома уретры.

Заключение

Комплексный подход к диагностике мужского бесплодия закладывает основу для изучения причинно-следственной связи микробиома и иммунного ответа в естественных условиях, включая изменения количества и типов иммунных клеток. В этом плане исследование показало, что повреждения, вызванные мастоцитами в строме и канальцах, взаимосвязаны с таксономической структурой микробиома тестикулярной ткани. Кроме того, яички пациентов с НОА имеют качественно и количественно более разнообразный спектр как на уровне семейств, так и родов в отличие от пациентов с ОА. Дальнейшие исследования в этом направлении могут рассмотреть не только новые критерии диагностики азооспермии, но также обеспечить более целенаправленную иммунную таргетную терапию, возможно комбинированную иммунотерапию с терапией препаратами микрофлоры, что может быть более эффективным при лечении мужского бесплодия.

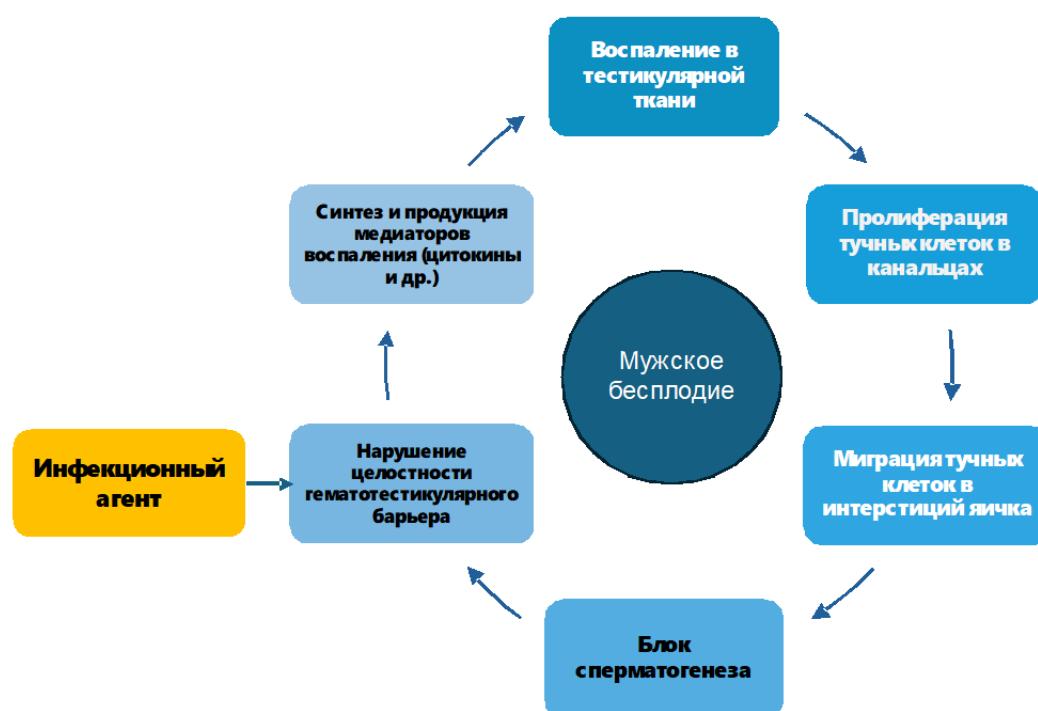


Рисунок 5. Взаимосвязь микробиома и мастоцитоза при развитии инфертильности / локальный иммунный ответ на инфекционный агент с пролиферацией мастоцитов и обеднением структуры микробиоты тестикулярной ткани

Список литературы | References

- Turner KA, Rambhatla A, Schon S, Agarwal A, Krawetz SA, Dupree JM, Avidor-Reiss T. Male Infertility is a Women's Health Issue-Research and Clinical Evaluation of Male Infertility Is Needed. *Cells*. 2020;9(4):990. DOI: 10.3390/cells9040990
- Костин А.А., Кульченко Н.Г., Алиев А.Р. Применение динамической орхосцинтиграфии в диагностике и лечении идиопатического мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012;13(4):29-32. Kostin A.A., Kulchenko N.G., Aliyev A.R. Use of dynamic orchoscintigraphy in the diagnosis and treatment of idiopathic male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2012;13(4):29-32. (In Russian). DOI: 10.17650/2070-9781-2012-4-29-32
- Santacroce L, Imbimbo C, Ballini A, Crocetto F, Scacco S, Cantore S, Di Zazzo E, Colella M, Jirillo E. Testicular Immunity and Its Connection with the Microbiota. Physiological and Clinical Implications in the Light of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2022;12(8):1335. DOI: 10.3390/jpm12081335
- Gu X, Li SY, DeFalco T. Immune and vascular contributions to organogenesis of the testis and ovary. *FEBS J*. 2022;289(9):2386-2408. DOI: 10.1111/febs.15848
- Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Магомедов Г.А. Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016 - 2020 годов. *Вестник урологии*. 2020;8(3):97-102. Ibishev Kh.S., Mamedov E.A., Magomedov H.A. The immunological aspects of male infertility: 2016 - 2020 literature review. *Urology Herald*. 2020;8(3):97-102. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102
- Кульченко Н.Г. Гиперактивность тучных клеток как фактор патогенеза мужского бесплодия. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2022;9(1):117-124. Kulchenko N.G. Mast cell hyperactivity as the factor in the pathogenesis of male infertility. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(1):117-124. (In Russian). DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-1-10
- Zhao S, Zhu W, Xue S, Han D. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(5):428-437. DOI: 10.1038/cmi.2014.38
- Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(5):e13228. DOI: 10.1111/aji.13228
- Соболева М.Ю., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Ключкова С.В., Атякшин Д.А., Гзрасимова О.А., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г. Гистотопография тучных клеток кожи при моделировании ожога в условиях применения различных методов регионарного воздействия. *Гены и Клетки*. 2021;16(1):69-74. Soboleva M.Y., Nikityuk D.B., Alexeeva N.T., Klochkova S.V., Atyakshin D.A., Gerasimova O.A., Sokolov D.A., Kvaratskheliya A.G. Features of histotopography of skin mast cells when simulating a burn under conditions of using various methods of regional exposure. *Genes & Cells*. 2021;16(1):69-74. (In Russian). DOI: 10.23868/202104011
- Varricchi G, de Paulis A, Marone G, Galli SJ. Future Needs in Mast Cell Biology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4397. DOI: 10.3390/ijms20184397
- Кутукова Н.А., Назаров П.Г. Тучные клетки: роль в воспалении, восстановлении тканей и развитии фиброза. *Цитокины и воспаление*. 2014;13(2):11-20. Kutukova N.A., Nazarov P.G. Mast cells: a role in inflammation, tissue repair and fibrosis. *Citokiny i vospalenie*. 2014;13(2):11-20. (In Russian). eLIBRARY ID: 22811938 EDN: TFFASH

12. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(10):698-738. DOI: 10.1369/0022155414545334
13. Schmid N, Stöckl JB, Flenkenthaler F, Dietrich KG, Schwarzer JU, Köhn FM, Drummer C, Fröhlich T, Arnold GJ, Behr R, Mayerhofer A. Characterization of a non-human primate model for the study of testicular peritubular cells-comparison with human testicular peritubular cells. *Mol Hum Reprod*. 2018;24(8):401-410. DOI: 10.1093/molehr/gay025
14. Mayerhofer A, Walenta L, Mayer C, Eubler K, Welter H. Human testicular peritubular cells, mast cells and testicular inflammation. *Andrologia*. 2018;50(11):e13055. DOI: 10.1111/and.13055
15. Abdel-Hamid AAM, Atef H, Zalata KR, Abdel-Latif A. Correlation between testicular mast cell count and spermatogenic epithelium in non-obstructive azoospermia. *Int J Exp Pathol*. 2018;99(1):22-28. DOI: 10.1111/iep.12261
16. Allen-Vercoe E. Bringing the gut microbiota into focus through microbial culture: recent progress and future perspective. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(5):625-629. DOI: 10.1016/j.mib.2013.09.008
17. Lundy SD, Vij SC, Rezk AH, Cohen JA, Bajic P, Ramasamy R. The microbiome of the infertile male. *Curr Opin Urol*. 2020;30(3):355-362. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000742
18. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, Yang TL, Liu CY, Wu WY, Chang YA, Chang TH, Huang HD. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One*. 2014;9(10):e110152. DOI: 10.1371/journal.pone.0110152
19. Duan YG, Yu CF, Novak N, Bieber T, Zhu CH, Schuppe HC, Haidl G, Allam JP. Immunodeviation towards a Th17 immune response associated with testicular damage in azoospermic men. *Int J Androl*. 2011;34(6 Pt 2):e536-e545. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01137.x
20. Farahani L, Tharakan T, Yap T, Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9(1):115-144. DOI: 10.1111/andr.12886
21. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, Besso K, Vala A, Agarwal A, Sabanegh ES, Vij SC, Eng C. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *Eur Urol*. 2021;79(6):826-836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014
22. Yang H, Zhang J, Xue Z, Zhao C, Lei L, Wen Y, Dong Y, Yang J, Zhang L. Potential Pathogenic Bacteria in Seminal Microbiota of Patients with Different Types of Dysospermia. *Sci Rep*. 2020;10(1):6876. DOI: 10.1038/s41598-020-63787-x
23. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, Beghini F, Manghi P, Tett A, Ghensi P, Collado MC, Rice BL, DuLong C, Morgan XC, Golden CD, Quince C, Huttenhower C, Segata N. Extensive Unexplored Human Microbiome Diversity Revealed by Over 150,000 Genomes from Metagenomes Spanning Age, Geography, and Lifestyle. *Cell*. 2019;176(3):649-662.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.001
24. Jiménez M, Cervantes-García D, Córdova-Dávalos LE, Pérez-Rodríguez MJ, Gonzalez-Espinosa C, Salinas E. Responses of Mast Cells to Pathogens: Beneficial and Detrimental Roles. *Front Immunol*. 2021;12:685865. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865

Сведения об авторах

Михаил Владимирович Фаниев — канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>
faniev.mv@gmail.com

Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров — д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>
zieratsho@yandex.ru

Татьяна Владимировна Федоренко — канд. биол. наук
<https://orcid.org/0009-0008-9780-4158>
fedorenko.tv@mail.ru

Ярослав Валерьевич Прокопьев — канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>
yar80@mail.ru

Дмитрий Игоревич Водолажский — канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>
dvodolazhsky@gmail.com

Анастасия Романовна Синицына
<https://orcid.org/0009-0005-8706-9936>
1132226391@rudn.ru

Information about the authors

Mikhail V. Faniev — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>
faniev.mv@gmail.com

Zieratsho A. Kadyrov — Dr.Sc.(Med) Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>
zieratsho@yandex.ru

Tatiana V. Fedorenko — Cand.Sc.(Biol)
<https://orcid.org/0009-0008-9780-4158>
fedorenko.tv@mail.ru

Yaroslav V. Prokopiev — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>
yar80@mail.ru

Dmitriy I. Vodolazhsky — Cand.Sc.(Biol)
<https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>
dvodolazhsky@gmail.com

Anastasiya R. Sinitsyna
<https://orcid.org/0009-0005-8706-9936>
1132226391@rudn.ru