



ГИПЕРАКТИВНОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Н. Г. Кульченко✉

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ kle-kni@mail.ru

Резюме

Доля мужчин с нарушениями в эякуляте ежегодно увеличивается, что является одним из факторов снижения рождаемости, и становится как медицинской, так и социальной проблемой. Современные методы диагностики позволяют распознавать многие факторы мужского бесплодия: генетические, эндокринные, инфекционные, экстрагенитальные и т.д. Однако, несмотря на все современные медико-биологические достижения, остаётся 1/3 пациентов с нераспознанной причиной (идиопатической) мужского бесплодия. При этом нельзя забывать, что часть пациентов из этой категории для реализации отцовства не хотят прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям, и стремятся достичь беременности естественным путем. Поэтому поиск причин мужского бесплодия остается актуальным вопросом современной урологии. В этой статье проведен обзор литературы, посвященный роли тучных клеток в патогенезе мужского бесплодия. Тучные клетки влияют на пролиферацию, функцию и фенотип фибробластов в условиях гипоксии. Активация фибробластов усиливает фибриллогенез коллагена. Исследования российских и зарубежных ученых показали, что при патоспермии количество тучных клеток в соединительной ткани яичка резко возрастает. На фоне увеличения количества тучных клеток в интерстиции яичка, усиливается фиброз стенки извитых семенных канальцев. Более того, при тяжелых нарушениях сперматогенеза (синдром клеток Сертоли, аплазия сперматогенного эпителия) тучные клетки были обнаружены и в перитубулярном пространстве, и в просвете извитых семенных канальцев. У большинства бесплодных мужчин обнаружено значительное количество тучных клеток в эякуляте. Есть единичные сведения об отрицательной корреляции наличия тучных клеток в семенной плазме с концентрацией и подвижностью сперматозоидов.

Заключение. Негативное влияние тучных клеток на сперматогенез до конца остается неизвестным. Тучные клетки обладают высокой способностью к миграции в соединительной ткани, которая усиливается во время воспаления и выработки множества медиаторов, протеаз и гистамина, цитокинов, что может быть как триггером в формировании патоспермии, так и причиной формирования фиброза в яичке.

Ключевые слова:

мужское бесплодие, тучные клетки, патогенез, семенная плазма, эякулят, воспаление, гемато-тестикулярный барьер

Для корреспонденции:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАУ ВУ «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кульченко Н. Г. Гиперактивность тучных клеток как фактор патогенеза мужского бесплодия. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 117-124. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-10>.

Статья поступила в редакцию 11.01.2022; одобрена после рецензирования 02.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Кульченко Н. Г., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-10>

MAST CELL HYPERACTIVITY AS A FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY

N. G. Kulchenko✉

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ kle-kni@mail.ru

Abstract

The proportion of men with impaired sperm fertility is increasing every year, which is one of the factors in the decline in fertility and is becoming both a medical and social problem. Modern diagnostic methods make it possible to recognize many factors of male infertility: genetic, endocrine, infectious, extra-genital, etc. However, despite all modern biomedical advances, 1/3 of patients remain with an unrecognized cause (idiopathic) of male infertility. At the same time, we must not forget that most patients from this category do not want to resort to assisted reproductive technologies to realize paternity, and they strive to achieve pregnancy in a natural way. Therefore, the search for the causes of male infertility remains an urgent issue in modern urology field. This article reviews the literature on the role of mast cells in the formation of fibrosis in tissues, including the testis. Mast cells affect the proliferation, functioning and phenotype of fibroblasts put under hypoxic conditions. Fibroblast activation enhances collagen fibrillogenesis. Studies by Russian and foreign scientists have shown that with sperm pathology, the number of mast cells in the connective tissue of the testicle increases sharply. Against the background of an increase in the number of mast cells in the interstitium of the testis, fibrosis of the wall of the convoluted seminiferous tubules increases. Moreover, in severe spermatogenesis disorders (Sertoli cell-only syndrome, Germ cell aplasia), mast cells were found both in the peritubular space and in the lumen of the convoluted seminiferous tubules. Most infertile men have significant amounts of significant amounts of mast cells in their ejaculate. There are sporadic data on the negative correlation between the presence of mast cells in seminal plasma and the concentration and motility of spermatozoa.

Conclusion. The negative effect of mast cells on spermatogenesis remains unknown to the end. Mast cells have a high ability to migrate to connective tissue, which levels increase during inflammation, and the production of many mediators, proteases and histamine, cytokines, which can be both a trigger in the formation of sperm pathology and the cause of the formation of fibrosis in the testicle.

Keywords:

male infertility, mast cells, pathogenesis, seminal plasma, ejaculate, inflammation, hemato-testicular barrier

For correspondence:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, the associate professor of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute at Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kulchenko N. G. Mast cell hyperactivity as the factor in the pathogenesis of male infertility. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 117–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-10>.

The article was submitted 11.01.2022; approved after reviewing 02.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Каждая десятая семейная пара в течение их репродуктивной жизни сталкиваются с проблемой бесплодия [1]. Причем, на долю мужского бесплодия приходится 30–50 % [2]. С учетом демографического кризиса во многих развитых странах проблема мужского бесплодия и бесплодного брака приобретает политическое значение.

Мужское бесплодие – многофакторное заболевание. Причинами нарушения мужской фертильности могут быть: нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы, крипторхизм, варикоцеле, злокачественные новообразования яичек, травмы, генетические аномалии и т.д. [3–7]. Наиболее частой причиной мужского бесплодия являются воспалительные заболевания яичек различного генеза (чаще из-за инфекций передаваемых половым путем – до 33 %) [8].

Доказано, что наиболее тяжелой формой патоспермии – является азооспермия. Азооспермия встречается у 10–15 % бесплодных мужчин [9]. Наиболее часто азооспермия выявляется у пациентов с генетическими мутациями, гормональными нарушениями, воспалительные заболевания. Известно, что при орхите и эпидидимите (остром и хроническом) в интерстициальную ткань яичка мигрируют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, нейтрофилы), которые вырабатывают противовоспалительные цитокины, что приводит к повреждению гематотестикулярного барьера и гибели клеток сперматогенного эпителия. Однако, несмотря на высокую степень изученности роли активности лейкоцитов в нарушении сперматогенеза, доля идиопатической формы (не ясного генеза) азооспермии составляет 30 % [10].

О роли тучных клеток в формировании мужского бесплодия на сегодняшний день существуют единичные публикации. Тучные клетки являются эффекторными клетками иммунной системы [11]. Известно, что тучные клетки играют ведущую роль в формировании аллергических реакций. Также тучные клетки способствуют образованию фиброза в тканях [12; 13]. Исследования показали, что гранулы тучных клеток содержат триптазу и химазу, которые после дегрануляции тучных клеток активируют фибробласты и способствуют синтезу коллагена [14–16].

Роль тучных клеток в фибриллогенезе коллагена.

Существует множество исследований, которые демонстрируют участие тучных клеток в фибриллогенезе коллагена. Так, тучные клетки влияют на пролиферацию, функцию и фенотип фибробластов в условиях гипоксии, тем самым способствуют развитию легочной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких [17].

Несмотря на то, что образование рубцовой ткани при регенерации кожи является защитным механизмом [18], существует множество исследований демонстрирующие повышенную активность тучных клеток в дерме с формированием гипертрофических рубцов и келоидов [19–21]. Недавнее исследование показало повышенную дегрануляцию тучных клеток в коже людей и животных, больных сахарным диабетом, что привело к нарушению заживления ран [22; 23].

Некоторые исследования демонстрируют важную роль тучных клеток в сердечно-сосудистых заболеваниях [24; 25]. Тучные клетки могут способствовать образованию бляшек, стимулируя образование пенистых клеток и создавая провоспалительную среду. Кроме того, эти клетки способствуют нестабильности атеросклеротической бляшки за счет образования новых сосудов, а также за счет индукции кровоизлияния внутри бляшки [26]. Более того, тучные клетки, стимулируют образование фиброза после инфаркта миокарда [25].

Так же тучные клетки были связаны с различными нейровоспалительными состояниями ЦНС: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром фибромиалгии, инсульт [27].

Повышенное количество тучных клеток наблюдается в толстой кишке пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и является важным источником фактора некроза опухоли- α при колите.

Таким образом, тучные клетки участвуют в патогенезе многих заболеваний. Тучные обнаруживаются в очаге поражения в различные стадии воспаления: острая и хроническая.

Активность тучных клеток в тестикулярной ткани.

Повышенное количество тучных клеток в яичке наблюдается у бесплодных мужчин [28], особенно при идиопатической азооспермии [29]. Ранее было показано, что у мужчин с азооспермией развивается выраженное фиброзное утолщение собственной оболочки извитых семенных канальцев, что приводит к нарушению проницаемости гемато-тестикулярного барьера [30]. Эта частая морфологическая находка наблюдается независимо от причин мужского бесплодия и считается гистологическим признаком [12]. Однако до конца остаются неизвестны ни причины фиброзных изменений, ни их последствия для сложного процесса сперматогенеза. По мнению Haidl G. и соавт., увеличение популяций тучных клеток в соединительной ткани яичка формирует тесный контакт клеток с извитыми семенными канальцами, что может быть причиной дисфункции гемато-тестикулярного барьера [28].

В исследовании Ара D. D. и соавт. было доказано, что общее количество тучных клеток было значительно выше в яичке у пациентов с патозооспермией по сравнению с мужчинами с нормозооспермией ($p = 0,048$) [31]. При этом количество тучных клеток в интерстиции яичка было достоверно выше у пациентов с фиброзом оболочки извитых семенных канальцев по сравнению с пациентами с сохраненным сперматогенезом ($p = 0,024$) [31]. Более того, у мужчин с патозооспермией происходит фиброзное ремоделирование стенки извитых семенных канальцев за счет миграции тучных клеток в перитубулярное пространство, и роста их популяции между миофибробластами и перитубулярными клетками [32]. В такой ситуации происходит накопление декорина-протеогликана, являющегося компонентом соединительной ткани, который связывается с фибриллами коллагеном типа I и способствует сборке матрикса. В свою очередь повышенная экспрессия декорина может привести к нарушению проницаемости гемато-тестикулярного барьера и дисбалансу паракринных сигнальных путей в яичке человека [32]. Позже немецкие исследователи обратили внимание на то, что у пациентов с атрофией сперматогенного эпителия тучные клетки локализуются в стенке извитых семенных канальцев [33].

Abdel-Hamid AAM и соавт. провели сравнительный анализ количества тучных клеток в ткани яичка у мужчин с сохраненным сперматогенезом и при азооспермии [34]. Авторы выявили значительное преобладание количества тучных клеток вокруг извитых семенных канальцев и в периваскулярном пространстве артериол у пациентов с азооспермией по сравнению с фертильными мужчинами: $29,00 \pm 4,11$ и $3,00 \pm 1,30$ соответственно ($p < 0,001$) [34].

Roaiha MM. и соавт. обследовали сто мужчин в возрасте от 25 до 48 лет [35]. Все мужчины были разделены на четыре группы: контрольная – фертильная ($n = 10$), обструктивная азооспермия ($n = 20$), секреторная азооспермия ($n = 35$) и мужчины с синдромом клеток Сертоли ($n = 35$). Во всех случаях авторы зафиксировали две популяции тучных клеток, расположенные в интерстиции яичка и в оболочке извитых семенных канальцев, однако количество клеток в разных группах отличалось. У пациентов с секреторной азооспермией и синдромом клеток Сертоли преобладало количество тучных клеток обеих популяций по сравнению с другими группами. Причем, у пациентов синдромом клеток Сертоли количество тучных клеток было в 1,5 раза выше по сравнению с группой пациентов с секреторным бесплодием, и в три раза выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Тогда как в группе мужчин с обструктивной азооспермией увеличение

тучных клеток было незначительным и не отличалось достоверно в сравнении с контрольной группой пациентов [35].

Windschuttl S. и соавт. также подтвердили наличие тучных клеток в биоптатах яичек пациентов с сохраненным сперматогенезом и с гипоплазией сперматогенного эпителия [36]. Однако, у мужчин второй группы было выявлено большое количество тучных клеток иммунореактивных к триптазе, чего не наблюдалось в первой группе пациентов [36].

Многие авторы придерживаются мнения, что высвобождаемые тучными клетками гистамин и триптаза способствуют развитию фиброза в яичке и могут нарушать сперматогенез. Кроме того, тучные клетки влияют не только на процесс сперматогенеза, но и оказывают влияние на функцию других клеток яичка. Так, гистамин, содержащийся в гранулах тучных клеток, может влиять на стероидогенез клеток Лейдига, действуя через рецепторы H1R и H2R [37].

Активность тучных клеток в эякуляте.

В последнее время появились сообщения, что тучные клетки могут влиять не только на процесс сперматогенеза, но и на количество и подвижность половых клеток. Так, триптаза тучных клеток, попадая в семенную жидкость может снижать подвижность сперматозоидов.

Allam J. P. и соавт. провели анализ корреляции количества тучных клеток, содержащихся в семенной жидкости, с основными показателями эякулята у мужчин с подозрением на бесплодие ($n = 100$) [38]. Авторы обнаружили присутствие значительного количества тучных клеток в эякуляте большинства пациентов этой категории. Однако, исследователи не зафиксировали достоверную корреляцию наличия тучных клеток, ни с количеством сперматозоидов, ни с их подвижностью, ни с особенностью их морфологического строения. Тем не менее, наблюдалась значительная корреляция тучных клеток с уровнем IgA, связанного со сперматозоидами ($r = 0,5$; $P = 0,03$; $n = 21$), что может свидетельствовать о роли тучных клеток в формировании аутоиммунного мужского бесплодия [38].

Cincik M. et al. после изучения 400 образцов спермы, обнаружили отрицательную корреляцию присутствия тучных клеток в эякуляте с такими показателями спермы как: концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов ($t = 6,44$, $p < 0,001$) [39]. Авторами был сделан вывод, что тучные клетки негативно влияют на параметры спермы.

El-Karaksy A. и соавт. исследовали сто семьдесят шесть пациентов мужского пола (с нормозооспермией и с азооспермией). Авторы так же зафиксировали значительное увеличение количества тучных клеток

в эякуляте среди пациентов с идиопатической азооспермией по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин. Более того авторы обратили внимание на то, что повышенное содержание тучных клеток в сперме встречается с большей частотой среди курильщиков и у мужчин старше 40 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследований, существующих на сегодняшний день, демонстрируют повышенное

содержание тучных клеток в яичках бесплодных мужчин. Однако, негативное влияние тучных клеток на сперматогенез до конца остается не известным. Возможно, тучные клетки являются триггером в формировании патоспермии за счет высокой способности к миграции в соединительной ткани, которая усиливается во время воспаления, и выработки множества медиаторов, начиная от предварительно сформированных протеаз и гистамина, заканчивая синтезированными *de novo* цитокинами, хемокинами и липидными медиаторами.

Список источников

1. Тарасова Т. В., Саушев И. В. Генетические причины азооспермии. Вестник Биомедицина и социология. 2019;4(2):16–20. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-16-20>
2. Тактаров В. Г., Ройтберг Г. Е., Алексеева М.-Ф. Ф., Барсков И. В. Особенности клинического наблюдения варикоцеле в сочетании с патоспермией. Врач скорой помощи. 2020;(12):72–79. <https://doi.org/10.33920/med-02-2012-05>
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol. 2018 Jun;15(6):369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
4. Гамидов С. И., Шатылко Т. В., Попова А. Ю., Гасанов Н. Г., Гамидов Р. С. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. Медицинский совет. 2021;(3):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
5. Сапожкова Ж. Ю., Милованова Г. А., Пацап О. И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры. Часть I. Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021;1(1):57–68. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.057-068>
6. Саркисян Д. В., Виноградов И. В. Современный взгляд на лечение кист придатка яичка как фактора обструктивной азооспермии. Вестник урологии. 2019;7(3):47–54. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-47-54>
7. Костин А. А., Каприн А. Д., Семин А. В., Круглов Д. П., Даниелян А. А. Бесплодие как аспект качества жизни онкологических больных. Онкоурология. 2009;5(4):63–67. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-4-63-67>
8. Schuppe H-C, Pilatz A, Hossain H, Meinhardt A, Bergmann M, Haidl G, et al. Orchitis and male infertility. Urologe A. 2010 May;49(5):629–635. <https://doi.org/10.1007/s00120-010-2256-1>
9. Кадыров З. А., Москвичев Д. Д., Фаниев М. В. Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных. Андрология и генитальная хирургия. 2016;17(1):23–27. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27>
10. Kulchenko N, Pashina N. Association of leukocyte activity and dna fragmentation in men with non-obstructive azoospermia. Georgian Med News. 2020 Feb;(299):26–29.
11. Atyakshin D, Samoilova V, Buchwalow I, Boecker W, Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. Histochem Cell Biol. 2017 Jun;147(6):683–694. <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1547-7>
12. Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPARgamma: Possible relevance to human fibrotic disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 12;99(23):15072–15077. <https://doi.org/10.1073/pnas.232422999>
13. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. Histochem Cell Biol. 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
14. Shea-Donohue T, Stiltz J, Zhao A, Notari L. Mast cells. Curr Gastroenterol Rep. 2010 Oct;12(5):349–357. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0132-1>
15. Atyakshin D, Buchwalow I, Samoilova V, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. Histochem Cell Biol. 2018 May;149(5):461–477. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
16. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. Histochem Cell Biol. 2019 Oct;152(4):253–269. <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>
17. Wang X, Lin L, Chai X, Wu Y, Li Y, Liu X. Hypoxic mast cells accelerate the proliferation, collagen accumulation and phenotypic alteration of human lung fibroblasts. Int J Mol Med. 2020 Jan;45(1):175–185. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4400>
18. Соболева М. Ю., Никитюк Д. Б., Алексеева Н. Т., Ключкова С. В., Атыкшин Д. А., Гзрасимова О. А. и др. Гистотопография тучных клеток кожи при моделировании ожога в условиях применения различных методов регионарного воздействия. Гены и Клетки. 2021;16(1):69–74. <https://doi.org/10.23868/202104011>
19. Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. Int J Mol Sci. 2020 Dec 18;21(24):E9673. <https://doi.org/10.3390/ijms21249673>

20. Ud-Din S, Wilgus TA, Bayat A. Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research. *Front Immunol.* 2020;11:552205. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552205>
21. Соболева М. Ю., Алексеева Н. Т., Ключкова С. В. Клеточно-матриксные взаимодействия при спонтанном заживлении ожоговой раны (ультраструктурные и цитологические особенности). *Морфология.* 2020;157(2-3):197–198.
22. Dong J, Chen L, Zhang Y, Jayaswal N, Mezghani I, Zhang W, et al. Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing. *Adv Ther.* 2020 Nov;37(11):4519–4537. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01499-4>
23. Masini M, Suleiman M, Novelli M, Marselli L, Marchetti P, De Tata V. Mast Cells and the Pancreas in Human Type 1 and Type 2 Diabetes. *Cells.* 2021 Jul 23;10(8):1875. <https://doi.org/10.3390/cells10081875>
24. Bot I, Shi G-P, Kovanen PT. Mast cells as effectors in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2):265–271. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303570>
25. Hermans M, Lennep JR van, van Daele P, Bot I. Mast Cells in Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 10;20(14):3395. <https://doi.org/10.3390/ijms20143395>
26. Wezel A, Lagraauw HM, van der Velden D, de Jager SCA, Quax PHA, Kuiper J, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment during atherosclerotic plaque progression. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):289–296. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.028>
27. Parrella E, Porrini V, Benarese M, Pizzi M. The Role of Mast Cells in Stroke. *Cells.* 2019 May 10;8(5):437. <https://doi.org/10.3390/cells8050437>
28. Haidl G, Duan Y-G, Chen S-J, Kohn F-M, Schuppe H-C, Allam J-P. The role of mast cells in male infertility. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Sep;7(5):627–634. <https://doi.org/10.1586/eci.11.57>
29. Yamanaka K, Fujisawa M, Tanaka H, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1543–1547. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.7.1543>
30. Кульченко Н. Г. Нарушение сперматогенеза. Морфологические аспекты. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(3):265–271. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271>
31. Apa DD, Cayan S, Polat A, Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl.* 2002 Oct;48(5):337–344. <https://doi.org/10.1080/01485010290099183>
32. Adam M, Schwarzer JU, Köhn FM, Strauss L, Poutanen M, Mayerhofer A. Mast cell tryptase stimulates production of decorin by human testicular peritubular cells: possible role of decorin in male infertility by interfering with growth factor signaling. *Hum Reprod.* 2011 Oct;26(10):2613–2625. <https://doi.org/10.1093/humrep/der245>
33. Welter H, Köhn FM, Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):309–313. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.035>
34. 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 Feb;99(1):22–28. <https://doi.org/10.1111/iep.12261>
35. Roaiah MMF, Khatab H, Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia.* 2007 Oct;39(5):185–189. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00793.x>
36. Windschuttl S, Nettersheim D, Schlatt S, Huber A, Welter H, Schwarzer JU, et al. Are testicular mast cells involved in the regulation of germ cells in man? *Andrology.* 2014 Jul;2(4):615–622. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00227.x>
37. Elieh Ali Komi D, Shafaghath F, Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms. *Am J Reprod Immunol.* 2020 May;83(5):e13228. <https://doi.org/10.1111/aji.13228>
38. Allam J-P, Langer M, Fathy A, Oltermann I, Bieber T, Novak N, et al. Mast cells in the seminal plasma of infertile men as detected by flow cytometry. *Andrologia.* 2009 Feb;41(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00879.x>
39. Cincik M, Sezen SC. The mast cells in semen: their effects on sperm motility. *Arch Androl.* 2003 Aug;49(4):307–311. <https://doi.org/10.1080/01485013090204995>
40. El-Karakasy A, Mostafa T, Shaeer OK, Bahgat DR, Samir N. Seminal mast cells in infertile asthenozoospermic males. *Andrologia.* 2007 Dec;39(6):244–247. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00795.x>

References

1. Tarasova TV, Saushev IV. Genetic causes of azoospermia. *Bulletin Biomedicine and Sociology.* 2019;4(2):16–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-16-20>
2. Taktarov VG, Roitberg GE, Alekseeva M-F F, Barskov IV. Features of clinical observation of varicocele with pathospermia. *Journal Ambulance Doctor.* 2020;(12):72–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-02-2012-05>
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018 Jun;15(6):369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>

4. Gamidov SI, Shatylo TV, Popova AY, Gasanov NG, Gamidov RS. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Medical Council*. 2021;(3):19–27. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
5. Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Patsap OI. Laboratory diagnostics of male infertility. Biomarkers. Part I. Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy. 2021;1(1):57–68. (In Russ). <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.057-068>
6. Sarkisyan DV, Vinogradov IV. A modern view on the Epididymal Cyst treatment as an Obstructive Azoospermia factor. *Vestnik Urologii*. 2019;7(3):47–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-47-54>
7. Kostin AA, Kaprin AD, Semin AV, Kruglov DP, Daniyelyan AA. Infertility as an aspect of quality of life in cancer patients. *Cancer Urology*. 2009;5(4):63–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-4-63-67>
8. Schuppe H-C, Pilatz A, Hossain H, Meinhardt A, Bergmann M, Haidl G, et al. Orchitis and male infertility. *Urologe A*. 2010 May;49(5):629–635. <https://doi.org/10.1007/s00120-010-2256-1>
9. Kadyrov ZA, Moskvichev DD, Faniev MV. Serum inhibin B values in infertile patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):23–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27>
10. Kulchenko N, Pashina N. Association of leukocyte activity and dna fragmentation in men with non-obstructive azoospermia. *Georgian Med News*. 2020 Feb;(299):26–29.
11. Atyakshin D, Samoilova V, Buchwalow I, Boecker W, Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochem Cell Biol*. 2017 Jun;147(6):683–694. <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1547-7>
12. Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPARgamma: Possible relevance to human fibrotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 12;99(23):15072–15077. <https://doi.org/10.1073/pnas.232422999>
13. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol*. 2020 Jul;154(1):21–40. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
14. Shea-Donohue T, Stiltz J, Zhao A, Notari L. Mast cells. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Oct;12(5):349–357. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0132-1>
15. Atyakshin D, Buchwalow I, Samoilova V, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol*. 2018 May;149(5):461–477. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
16. Atyakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol*. 2019 Oct;152(4):253–269. <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>
17. Wang X, Lin L, Chai X, Wu Y, Li Y, Liu X. Hypoxic mast cells accelerate the proliferation, collagen accumulation and phenotypic alteration of human lung fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2020 Jan;45(1):175–185. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4400>
18. Soboleva MYu, Nikityuk DB, Alexeeva NT, Klochkova SV, Atyakshin DA, Gerasimova OA, et al. Features of histotopography of skin mast cells when simulating a burn under conditions of using various methods of regional exposure. *Genes and Cells*. 2021;16(1):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.23868/202104011>
19. Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 18;21(24):E9673. <https://doi.org/10.3390/ijms21249673>
20. Ud-Din S, Wilgus TA, Bayat A. Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research. *Front Immunol*. 2020;11:552205. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552205>
21. Soboleva MYu, Alekseeva NT, Klochkova SV. Cell-matrix interactions during spontaneous healing of a burn wound (ultrastructural and cytological characteristics). *Morphology*. 2020;157(2-3):197–198. (In Russ.).
22. Dong J, Chen L, Zhang Y, Jayaswal N, Mezghani I, Zhang W, et al. Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing. *Adv Ther*. 2020 Nov;37(11):4519–4537. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01499-4>
23. Masini M, Suleiman M, Novelli M, Marselli L, Marchetti P, De Tata V. Mast Cells and the Pancreas in Human Type 1 and Type 2 Diabetes. *Cells*. 2021 Jul 23;10(8):1875. <https://doi.org/10.3390/cells10081875>
24. Bot I, Shi G-P, Kovanen PT. Mast cells as effectors in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb;35(2):265–271. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303570>
25. Hermans M, Lennep JR van, van Daele P, Bot I. Mast Cells in Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 10;20(14):3395. <https://doi.org/10.3390/ijms20143395>
26. Wezel A, Lagraauw HM, van der Velden D, de Jager SCA, Quax PHA, Kuiper J, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment during atherosclerotic plaque progression. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):289–296. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.028>
27. Parrella E, Porrini V, Benarese M, Pizzi M. The Role of Mast Cells in Stroke. *Cells*. 2019 May 10;8(5):437. <https://doi.org/10.3390/cells8050437>
28. Haidl G, Duan Y-G, Chen S-J, Kohn F-M, Schuppe H-C, Allam J-P. The role of mast cells in male infertility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Sep;7(5):627–634. <https://doi.org/10.1586/eci.11.57>

29. Yamanaka K, Fujisawa M, Tanaka H, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1543–1547. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.7.1543>
30. Kulchenko NG. Distruption of spermatogenesis. Morphological aspects. *RUDN Journal of Medicine.* 2018;22(3):265–271. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271>
31. Apa DD, Cayan S, Polat A, Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl.* 2002 Oct;48(5):337–344. <https://doi.org/10.1080/01485010290099183>
32. Adam M, Schwarzer JU, Köhn FM, Strauss L, Poutanen M, Mayerhofer A. Mast cell tryptase stimulates production of decorin by human testicular peritubular cells: possible role of decorin in male infertility by interfering with growth factor signaling. *Hum Reprod.* 2011 Oct;26(10):2613–2625. <https://doi.org/10.1093/humrep/der245>
33. Welter H, Köhn FM, Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):309–313. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.035>
34. 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 Feb;99(1):22–28. <https://doi.org/10.1111/iep.12261>
35. Roaiah MMF, Khatab H, Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia.* 2007 Oct;39(5):185–189. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00793.x>
36. Windschuttl S, Nettersheim D, Schlatt S, Huber A, Welter H, Schwarzer JU, et al. Are testicular mast cells involved in the regulation of germ cells in man? *Andrology.* 2014 Jul;2(4):615–622. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00227.x>
37. 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 May;83(5):e13228. <https://doi.org/10.1111/aji.13228>
38. Allam J-P, Langer M, Fathy A, Oltermann I, Bieber T, Novak N, et al. Mast cells in the seminal plasma of infertile men as detected by flow cytometry. *Andrologia.* 2009 Feb;41(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00879.x>
39. Cincik M, Sezen SC. The mast cells in semen: their effects on sperm motility. *Arch Androl.* 2003 Aug;49(4):307–311. <https://doi.org/10.1080/01485013090204995>
40. El-Karakasy A, Mostafa T, Shaeer OK, Bahgat DR, Samir N. Seminal mast cells in infertile asthenozoospermic males. *Andrologia.* 2007 Dec;39(6):244–247. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00795.x>

Информация об авторе:

Кульченко Нина Геннадьевна ✉ – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about author:

Nina G. Kulchenko ✉ – Cand. Sci. (Med.), urologist, the Associate professor, department of Human Anatomy Medical Institute at Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Вклад автора:

Кульченко Н. Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста, поиск библиографических источников, подготовка резюме на русском и английском языках.

Author contribution:

Kulchenko N. G. – research concept and design, writing text, search for bibliographic sources, preparation of resumes in Russian and English.