

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Original Articles

Научная статья  
УДК 616.69-008.8-07  
DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.029-039

# КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ ПРИ ВИСКОЗИПАТИИ ЭЯКУЛЯТА

Д. Ю. Соснин<sup>1</sup>, К. Р. Галькович<sup>2</sup>, А. В. Кривцов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, sosnin\_dm@mail.ru;

<sup>2</sup>Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения, Пермь, Россия, kr20211@yandex.ru;

<sup>3</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия, krivtsov@fcrisk.ru

**Цель исследования:** оценить влияние консистенции эякулята на содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в семенной плазме.

**Материал и методы.** Концентрацию интерлейкина-6 и интерлейкина-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Вектор-Бест» (Россия). В исследование включены 64 мужчины: основная группа ( $n = 30$ ) – пациенты с вискозипатией эякулята, группа сравнения ( $n = 34$ ) – мужчины с нормальной вязкостью спермы.

**Результаты.** Среднее содержание интерлейкина-6 в эякуляте составило 13,45 пг/мл, медиана 13,79 пг/мл; данные колебались в диапазоне от 8,24 пг/мл до 19,34 пг/мл. Среднее содержание интерлейкина-8 составило 28,9 пг/мл, медиана – 13,96 пг/мл; отмечается большой разброс значений от 0,202 пг/мл до 174,5 пг/мл. Уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в семенной плазме в основной группе статистически значимо не отличалась от уровней соответствующих цитокинов в группе сравнения: для интерлейкина-6  $U = 377,0$  ( $p = 0,074655$ ); для интерлейкина-8  $U = 407,0$  ( $p = 0,863852$ ). Полученные данные не коррелировали ни между собой, ни с показателями, характеризующими фертильность эякулята.

**Заключение.** Концентрация интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в семенной плазме у мужчин не зависит от вязкости эякулята.

**Ключевые слова:** интерлейкин-6, IL-6, интерлейкин-8, IL-8, вискозипатия, семенная плазма, эякулят, мужское бесплодие.

**Для цитирования:** Соснин Д. Ю., Галькович К. Р., Кривцов А. В. Концентрация интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в семенной плазме при вискозипатии эякулята // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 29 – 39. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.029-039

Research Article

## THE CONCENTRATION OF INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 IN HUMAN SEMEN WITH HIGH VISCOSITY

D. Yu. Sosnin<sup>1</sup>, K. R. Gal'kovich<sup>2</sup>, A. V. Krivtsov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia,

<sup>2</sup>Perm Institute of Medical Workers Advanced Training, Perm, Russia,

<sup>3</sup>Federal scientific center for medical and preventive technologies for public health risk management, Perm, Russia

**Objective:** to estimate the effect of ejaculate consistency on the levels of interleukin-6 and interleukin-8 in human seminal plasma.

**Material and methods.** The concentration of interleukin-6 and interleukin-8 was determined by ELISA using the kit manufactured by «Vector-Best» (Russia). The study included 64 men: the main group ( $n = 30$ ) presents patients with high semen

viscosity, the comparison group ( $n = 34$ ) presents men with normal semen viscosity.

**Results.** In average, interleukin-6 level in the semen was 13.45 pg/ml, the median was 13.79 pg/ml; the data ranged from 8.24 pg/ml to 19.34 pg/ml. In average, level of interleukin-8 was 28.9 pg/ml, the median – 13.96 pg/ml; there is a large range of values from 0.202 pg/ml to 174.5 pg/ml. There are no significant differences in the values of interleukin-6 and interleukin-8 of the main group from the comparison group: for interleukin-6,  $U = 377.0$  ( $p = 0.074655$ ); for interleukin-8,  $U = 407.0$  ( $p = 0.863852$ ). The data obtained did not correlate neither between groups nor with the fertility markers of the human semen.

**Conclusion.** Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the human seminal plasma do not depend on semen viscosity.

**Key words:** interleukin-6, IL-6, interleukin-8, IL-8, semen viscosity, seminal plasma, ejaculate, male infertility.

**For citation:** Sosnin DYU, Gal'kovich KR, Krivtsov AV. The concentration of interleukin-6 and interleukin-8 in human semen with high viscosity. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2021;1(1):29-39. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.029-039

## Введение

В диагностике мужского бесплодия важную роль играет выявление урологических заболеваний [1, 2] и патологии спермы [3, 4]. При исследовании, факторов снижающих фертильность спермы, наряду с уменьшением концентрации сперматозоидов, их подвижности и морфологии, важная роль при исследовании уделяется вискозипатии эякулята – состоянию, характеризующемуся повышенной вязкостью семенной жидкости и, как следствие, фактору, снижающему фертильность данной биологической жидкости за счет нарушения подвижности сперматозоидов [5 – 8].

Выявлена взаимосвязь компонентов семенной плазмы с содержанием, подвижностью и морфологией сперматозоидов [6, 9, 10, 11]. Исследуются факторы гуморального иммунитета в сперме [6, 12], в частности, продолжается изучение цитокинового профиля семенной плазмы при мужском бесплодии [13, 14, 15]

Цитокины представляют собой белки или пептиды, регулирующие межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяющие функциональную активность самых различных клеток, посредством регуляции их роста или апоптоза, а также оказывая различные воздействия на их функциональную активность. По сегодняшним представлениям отдельные представители цитокинов, в частности, интерлейкин 6 (ИЛ-6) и интерлейкин 8 (ИЛ-8), продуцируемые макрофагами, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами, эпителиальными, опухолевыми и другими клетками; классифицируются как провоспалительные цитокины [17, 18, 19]. Установлено, что ИЛ-6 (мол. масса 19 – 24 кДа), являющийся важнейшим медиатором острой фазы воспалительной реакции, стимулирует лейкоцитопоз, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток. Данный лабораторный показатель

широко используется как один из наиболее ранних показателей острой воспалительной реакции макроорганизма позвоночных, а ингибиторы его продукции и его антагонисты нашли широкое применение в терапевтической практике [20]. Другой провоспалительный цитокин – ИЛ-8 (мол. масса 8,8 кДа) способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления, стимулирует синтез молекул адгезии, участвует в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, процессах ангиогенеза.

Среди большого количества печатных работ, посвящённых исследованию концентрации интерлейкинов представлены результаты их определения в одной и той же биологической жидкости, чаще всего в сыворотке крови. В других биологических жидкостях (моча, экссудаты, эякулят и др.) интерлейкины исследуются значительно реже. Число работ, посвященных изучению ИЛ-6 и ИЛ-8 в сперме, значительно меньше [21 – 26]. Лишь единичные работы описывают уровень данных цитокинов при вискозипатии эякулята [27, 28].

**Цель исследования:** оценить концентрацию ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме у пациентов с различной вязкостью эякулята.

## Материалы и методы

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль». В исследование были включены 64 мужчины, средний возраст которых составил  $29,1 \pm 5,7$  лет, проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех обследованных на момент включения в исследование отсутствовали жалобы соматического характера, изменения в общем анализе крови, мочи, а также биохимическом анализе крови. Для исследования использовали остатки биологического материала, оставшиеся в клинико-диагностических лабораториях

после выполнения всех регламентированных исследований, которые были обезличены при проведении дополнительных лабораторных исследований. Таким образом, исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Образцы эякулята собирали после 2–4 дней полового воздержания и оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4]. Объем эякулята определяли гравиметрически, рассчитывая разницу массы пустого контейнера и контейнера с материалом обследуемых. Вязкость образца оценивали по длине нити, образующейся при извлечении стеклянной палочки из эякулята. Для подсчета концентрации и общего количества сперматозоидов, а также оценки их подвижности использовали анализатор спермы SQA-V («MES», Израиль).

Концентрацию ИЛ-6 и ИЛ-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ» (А-8768) и «Интерлейкин-8 – ИФА – БЕСТ» (А-8762) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 («Awareness», США).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы обследованные были разделены на две группы. Основную группу ( $n = 30$ ) составили пациенты с вискозипатией эякулята: их семенная жидкость характеризовалась повышенной вязкостью (от 20 мм и выше по тесту отрыва нити) [4]. Группу сравнения ( $n = 34$ ) составили мужчины с нормальной вязкостью спермы (от 0 до 19 мм по тесту отрыва нити). Показатели объема, концентрации и общего количества сперматозоидов в группах не различались,  $p \geq 0,05$  (табл. 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), медиану ( $Me$ ) и интерквартильный диапазон (25% ( $Q1$ ) – 75% ( $Q3$ ) процентиля), а также минимальное ( $min$ ) и максимальное ( $max$ ) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов.

Полученные результаты были оценены с использованием критерия Шапиро-Уилка. Анализ полученных результатов позволил отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения и равенстве дисперсий выборок, что послужило основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика эякулята обследованных  
Characteristics of the ejaculate examined

Показатель	Основная группа ( $n = 30$ )	Группа сравнения ( $n = 34$ )	$p^*$
Объем эякулята, мл	$3,5 \pm 1,2$	$3,2 \pm 0,6$	0,148109  ( $U = 402,0000$ )
	3,8(2,3–4,5)	3,0(2,6–3,8)	
	1,5–5,3	2,3–4,2	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$81,790 \pm 32,785$	$88,153 \pm 26,371$	0,370972  ( $U = 443,0000$ )
	81,300(49,100–107,600)	88,600(66,800–101,200)	
	38,100–143,1000	41,500–156,400	
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	$296,217 \pm 163,618$	$275,625 \pm 93,438$	0,762117  ( $U = 487,0000$ )
	307,420(175,750–421,000)	265,755(199,440–333,600)	
	68,700–596,620	103,750–547,400	

Примечание. В числителе  $M \pm SD$ , в знаменателе  $Me$  (25 % – 75 %), под дробью минимальное и максимальное значение.

\* Различие между группами по критерию  $U$  – Манна-Уитни

Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна-Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (*p*) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

### Результаты исследования

Методом ИФА с использованием тест-систем отечественной компании ЗАО «Вектор-Бест» во всех образцах семенной плазмы обследованных образцов эякулята (100%, *n* = 64 из 64) была определена концентрация исследованных интерлейкинов (табл. 2).

Во всех исследованных образцах семенной плазмы обнаружены ИЛ-6 и ИЛ-8, что совпадает с данными других авторов [21, 28, 29]. Медиана содержания ИЛ-6 в семенной плазме, обследованных основной группы была в 1,2 раза ниже в сравнении с контрольной группой (*p* = 0,074655).

В отношении концентрации ИЛ-8 в исследованных группах отмечен более значительный разброс полученных результатов от 0,202 пг/мл до 174,5 пг/мл, стандартное отклонение 37,66 пг/мл, нижняя и верхняя квартили 6,53 пг/мл и 31,92 пг/мл соответственно. В отдельных образцах эякулята – в трёх в основной группе и в трёх в группе сравнения концентрация ИЛ-8 была выше 100 пг/мл (рис. 1). Мы посчитали данные значения за аномально высокие выбросы, при дальнейшей статистической обработке они были исключены из массивов данных (табл. 2)

Таблица 2 / Table 2

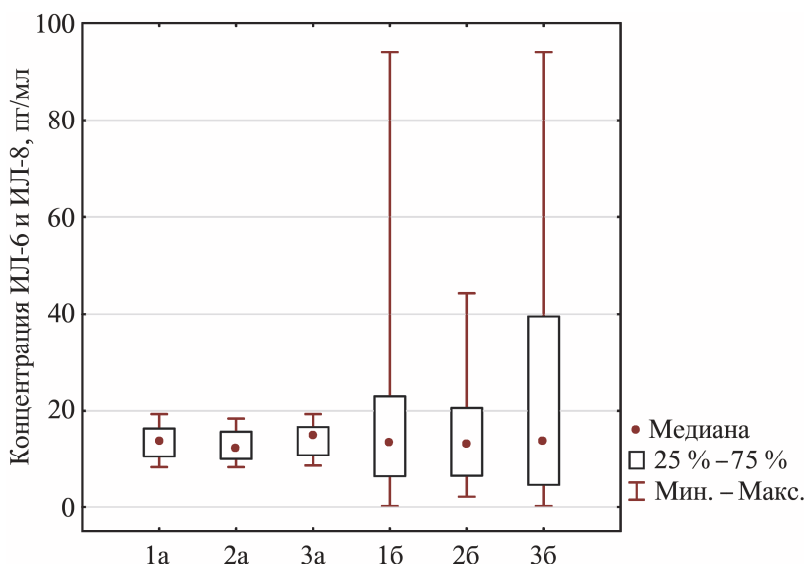
Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 в эякуляте  
Concentration of IL-6 and IL-8 in the ejaculate

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
ИЛ-6, пг/мл	$12,703 \pm 3,024$ 12,234(9,991–15,681)	$14,100 \pm 3,218$ 14,735(10,776–16,642)
	8,239–18,391 ( <i>n</i> = 30)	8,605–19,34 ( <i>n</i> = 34)
ИЛ-8, пг/мл	$14,550 \pm 10,567$ 12,953(6,468–20,576)	$22,516 \pm 25,430$ 13,748(4,565–39,516)
	2,097–44,255 ( <i>n</i> = 27)	0,202–94,039 ( <i>n</i> = 31)

Примечание. В числителе  $M \pm SD$ , в знаменателе  $Me$  (25% – 75%), под дробью минимальное и максимальное значение.

Рис. 1. Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме эякулята обследованных (1 – все обследуемые, 2 – основная группа, 3 – группа сравнения; а – ИЛ-6, б – ИЛ-8)

Fig. 1. Concentration of IL-6 and IL-8 in the seminal plasma of the ejaculate of the examined (1 – all subjects, 2 – the main group, 3 – the comparison group; a – IL-6, b – IL-8)



Аналогичные результаты получены и для ИЛ-8, его содержания в семенной плазме обследованных основной группы в 1,06 раза была ниже в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,863852$ ) (табл. 2).

Таким образом, изменение вязкости спермы не сопровождалось статистически достоверным изменением концентрации исследованных цитокинов в семенной плазме.

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме в основной группе статистически значимо не отличались от уровней соответствующих цитокинов в группе сравнения (табл. 2); для ИЛ-6 критерий Манна-Уитни составил  $U = 377,0000$ ,  $p = 0,074655$ ; для ИЛ-8 –  $U = 407,0000$ ,  $p = 0,863852$ .

Не выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и концентрацией сперматозоидов ( $R = 0,129008$ ). Корреляция между содержанием данного белка и концентрацией сперматозоидов отсутствовала как в основной группе ( $R_1 = 0,123026$ ), так и в группе сравнения ( $R_2 = 0,078692$ ). Содержание ИЛ-6, также не коррелировало и с общим количеством сперматозои-

дов в эякуляте ( $R = -0,012454$ ;  $R_1 = 0,052280$ ;  $R_2 = -0,057601$ ). Зависимость концентрации ИЛ-6 в семенной плазме от концентрации сперматозоидов описывается следующим уравнением линейной регрессии (рис. 2).

Похожие результаты получены и для ИЛ-8. Для его концентрации и концентрации сперматозоидов также отсутствовала корреляция ( $R = 0,085578$ ;  $R_1 = 0,229548$ ;  $R_2 = -0,047787$ ), не выявлена также корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-8 и общим количеством сперматозоидов в эякуляте ( $R = 0,082839$ ;  $R_1 = 0,255189$ ;  $R_2 = -0,012903$ ). Зависимость концентрации ИЛ-8 в семенной плазме от концентрации сперматозоидов описывается следующим уравнением линейной регрессии (рис. 3).

При оценке взаимосвязи между ИЛ-6 и ИЛ-8 значимой корреляции не обнаружено. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил ( $R = 0,118583$ ), аналогичные показатели для основной и контрольной групп поставили, аналогично,  $R_1 = 0,137973$ ;  $R_2 = 0,082258$ .

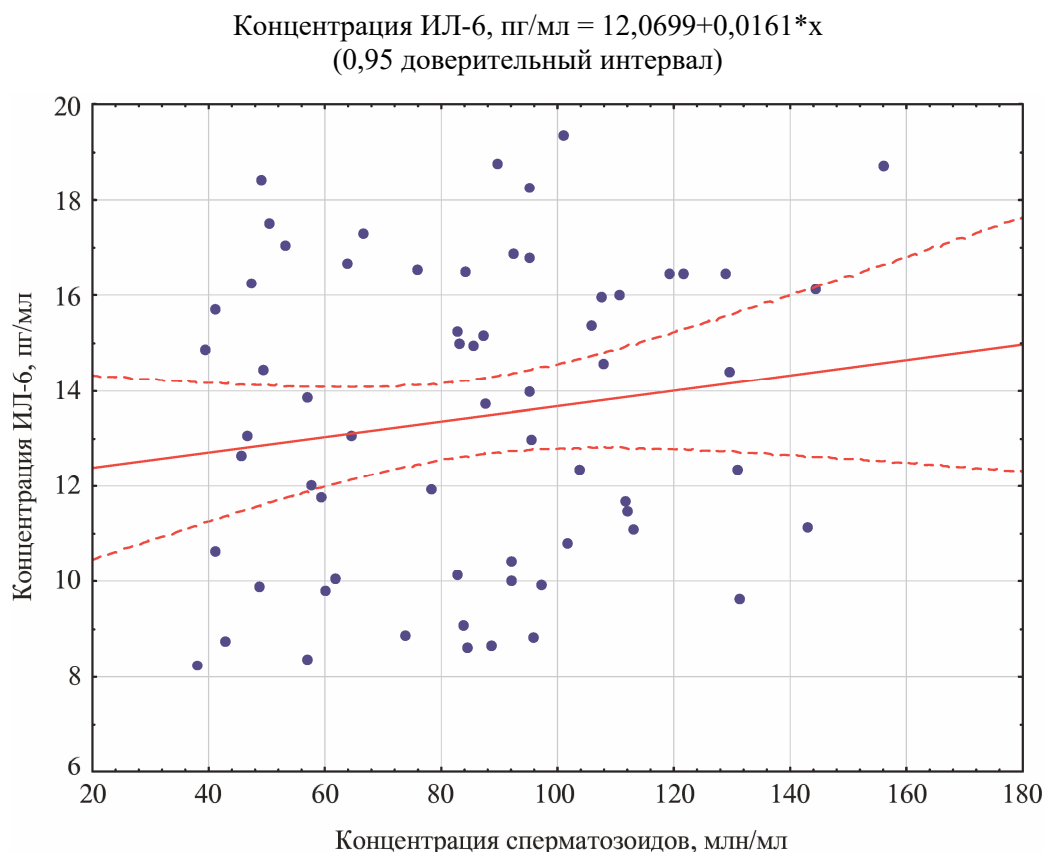
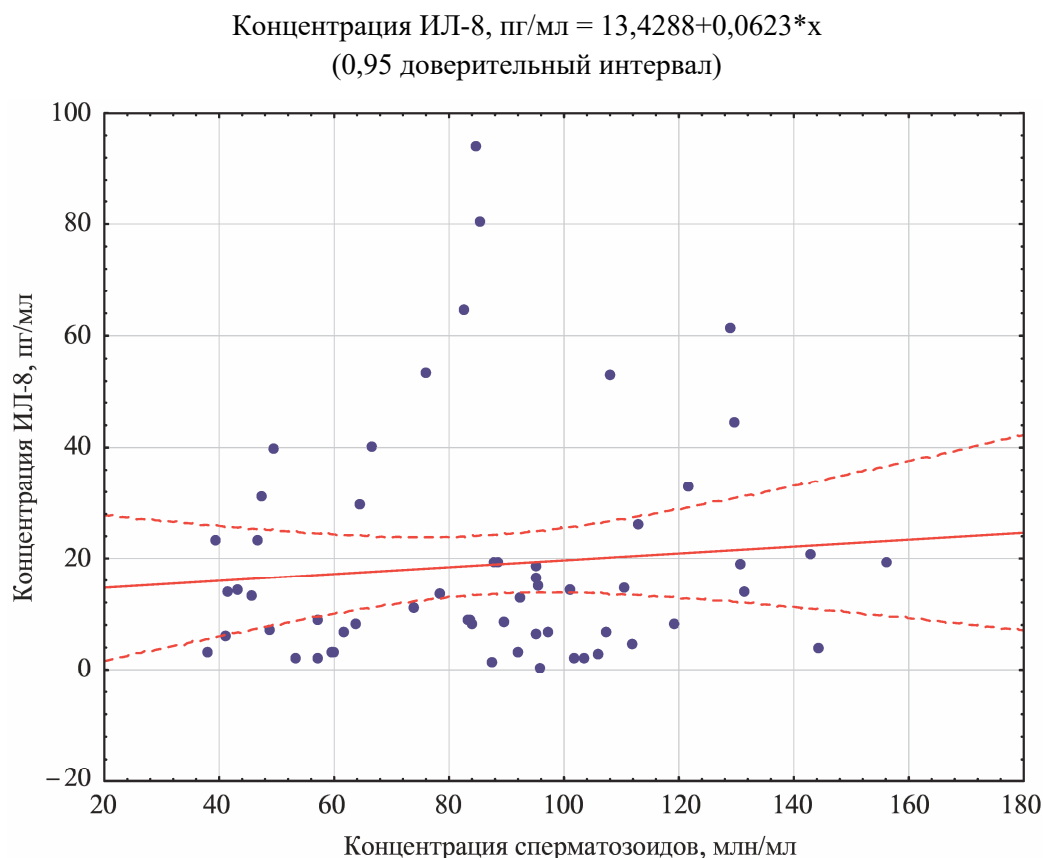


Рис. 2. Зависимость концентрации ИЛ-6 в семенной плазме от концентрации сперматозоидов

Fig. 2. Dependence of IL-6 concentration in seminal plasma on sperm concentration



**Рис. 3. Зависимость концентрации ИЛ-8 в семенной плазме от концентрации сперматозоидов**

Fig. 3. Dependence of IL-8 concentration in seminal plasma on sperm concentration

### Обсуждение

Нами продемонстрирована возможность использования отечественных тест-систем для определения содержания интерлейкинов семенной жидкости для изучения изменения их концентрации при патологии спермы. Наш выбор метода иммуноферментного анализа совпал с выбором метода других авторов [23, 28, 29]. Несмотря на то, что наше определение уровня ИЛ-6 и исследования *А.В. Максимюк и соавт., (2016)*, произведены с использованием тест-систем одного и того же производителя («Вектор-Бест»), мы получили более высокое значение ИЛ-6 у здоровых лиц, превышающий в 3 раза уровень данного цитокина в контрольной группе в исследовании наших коллег [28].

В литературе можно встретить указание на отрицательную взаимосвязь между концентрацией ИЛ-6 в семенной плазме и показателями сперматогенеза - концентрацией и подвижностью сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар [11, 30]. По результатам наших исследований корреляция не была выявлена между концентрацией сперматозоидов и уровнем ИЛ-6 в эякуляте, концентра-

цией сперматозоидов и содержанием ИЛ-8 в сперме. В работе *L. Qian et al., (2014)*, отмечена положительная корреляционная связь ИЛ-6 с другими цитокинами – ИЛ-8, интерлейкином-18, фактором некроза опухоли в сперме здоровых и инфертильных мужчин [31]. В наших исследованиях корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-8 не установлена.

Анализ полученных нами результатов свидетельствует о том, что вязкость спермы не оказывает влияния на уровень содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 в эякуляте. По данным литературы известно, что у бесплодных мужчин увеличение параметра вязкости семенной жидкости связано с повышением окислительного стресса [27, 32] и, как следствие, с увеличением в сперме уровня провоспалительных интерлейкинов. В нашем исследовании и основная группа, и группа сравнения состояли из фертильных мужчин; по показателям объема, концентрации и общего количества сперматозоидов группы были однородны (табл. 1,  $p \geq 0,05$ ). Отсутствие достоверных различий между ИЛ-6 в основной группе и группе сравнения, также между концентрацией ИЛ-8 в исследуемых группах позволяет предположить, что у мужчин с вискозипатией

эякулята увеличению вязкости спермы могли способствовать не воспалительные процессы в мужских половых органах (наличие окислительного стресса), а какие-либо другие возможные причины (низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, анаболиками, стероидами и др.).

Наличие большого разброса данных при измерении содержания ИЛ-8, отмеченного в нашем исследовании, мы также встретили у *А.А. Доценко и соавт.*, (2016): уровень ИЛ-8 в публикации наших коллег колебался в ещё более широком диапазоне, чем у нас, от 50 до 684 пг/мл при среднем значении 427 пг/мл [23]. Столь значительную разницу в данных концентрации ИЛ-8 можно объяснить, тем, что *А.А. Доценко и соавт.* использовали тест-системы другого производителя (ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург). Большой разброс показателей по ИЛ-8 в сравнении с ИЛ-6, по нашему мнению, может свидетельствовать о существовании различных источников ИЛ-8 в сперме: предположительно, последний как продуцируется добавочными половыми железами в их секреты, так и появляется в эякуляте в результате проникновения из крови по градиенту концентрации. В отличие от ИЛ-8, массив данных по ИЛ-6 не обладает такими различиями в значениях, что возможно указывает в большей степени на местную продукцию ИЛ-6 в органах мужской репродуктивной системы.

На данный момент известно, что вышеописанные интерлейкины участвуют в регуляции сперматогенеза посредством медиаторного влияния на половые гормоны на местном уровне, инициируют иммуновоспалительные реакции, но, по нашему мнению, физиологическая роль ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной жидкости до конца не установлена. Подобные закономерности обнаружены и для других цитокинов семенной плазмы [33]. Требуется продолжение изучения указанных цитокинов в норме и при патологических процессах в органах мужской репродуктивной системы.

## Выводы

1. Вязкость спермы не влияет на изменение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме; уровень данных цитокинов у пациентов с вискозипатией эякулята статистически значимо не отличается от концентрации у здоровых мужчин.

2. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в эякуляте у больных с вязкой спермой и у обследованных с нормальной вязкостью не коррелирует с концентрацией и количеством сперматозоидов в сперме.

3. Требуются дальнейшие исследования с целью уточнения физиологической роли ИЛ-6, ИЛ-8 и диагностической ценности их определения в семенной плазме.

## Список литературы

- Cheng P.J., Tanrikut C. The role of the urologist in a reproductive endocrinology and infertility practice // *Urol Clin North Am.* 2020 May. Vol. 47, N2. P. 185-191. DOI: 10.1016/j.ucl.2019. Review
- Качура Д.В., Волчек В.А., Кучумова Н.Ю., и др. Случай ультразвуковой диагностики фибромы придатка яичка // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2007. №4. 175 с.
- Kobori Y. Home testing for male factor infertility: a review of current options // *Fertil Steril.* 2019. Vol. 111, N5. P. 864-870. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.032 Review
- Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М., 2012.
- Vicari L.O., Castiglione R., Salemi M., et al. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients // *Andrologia.* 2016. Vol. 48, N4. P. 380-388. DOI: 10.1111/and.2456
- Гусьякова О.А., Мурский С.И., Тукманов Г.В., и др. Особенности метаболического состава спермальной плазмы при различных морфофункциональных патологиях эякулята // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019. Т. 64, №8. С. 469-476. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-469-476
- Сеидов К.С., Асфандияров Ф.Р., Мирошников В.М., и др. Оптимизация лечебных алгоритмов у субфертильных мужчин с вискозипатией и астенозооспермией, обусловленных хроническим простатитом // *Астраханский медицинский журнал.* 2017. №2. С. 104-111.
- Nosi E., Gritzapis A.D., Makarounis K., et al. Improvement of sperm quality in hyperviscous semen following DNase I treatment // *Int J Endocrinol.* 2019 May 29. 6325169. DOI: 10.1155/2019/6325169
- Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., и др. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией // *Урология.* 2017. №1. С. 61-65. DOI:10.18565/urol.2017.1.61-65
- Druart X., de Graaf S. Seminal plasma proteomes and sperm fertility // *Anim Reprod Sci.* 2018. N194. P. 33-40. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2018.04.061 Review
- Elfassy Y., Bongrani A., Levy P., et al. Metasperme group. Relationships between metabolic status, seminal adipokines, and reproductive functions in men from infertile couples // *Eur J Endocrinol.* 2020. Vol. 182, N1. P. 67-77. DOI: 10.1530/EJE-19-0615
- Галькович К.Р., Соснин Д.Ю. Иммунохимическое определение концентрации иммуноглобулинов в эякуляте для диагностики хронических воспалительных

заболеваний мужской репродуктивной системы // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №1. С. 33-35.

13. Micheli L., Collodel G., Cerretani D., et al. 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. 7261842. DOI: 10.1155/2019/7261842

14. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. Содержание эритропоетина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии // *Андрология и генитальная хирургия*. 2020. Т. 21, №4. С. 54-59. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-54-59

15. Алейник В.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М., и др. Влияние улиностаина на иммунные свойства и протеолитическую активность спермы у мужчин с нарушением фертильности // *Re-health journal*. 2019. Т. 2, С. 11-21.

16. Babinets L.S., Migenko B.O., Borovyk I.O., et al. The role of cytokin imbalance in the development of man infertility // *Wiad Lek*. 2020. Vol. 73, N3. P. 525-528. PMID: 32285827

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

18. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // *Медицинская иммунология*. 2019. №1. С. 89-98.

19. Uciechowski P., Dempke W.C.M. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network // *Oncology*. 2020. Vol. 98, N3. P. 131-137. DOI: 10.1159/000505099

20. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4. Vol. 6, N10. a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295

21. Дранник Г.М., Порошина Т.В., Добровольская Л.И. Уровень неспецифических гуморальных факторов иммунитета в эякуляте здоровых мужчин // *Иммунология и аллергология: наука и практика*. 2011. №3. С. 94-97.

22. Dehghan Marvast L., Afatoonian A., Talebi A.R., et al. Semen inflammatory markers and chlamydia trachomatis infection in male partners of infertile couples // *Andrologia*. 2016 Sep. Vol. 48. N7. P. 729-36. DOI: 10.1111/and.12501

23. Доценко А.А., Полевщиков А.В. Значение комплексной оценки уровней антимюллеровского гормона, интерлейкина-8 и С3 компонента комплемента в семенной плазме для прогнозирования способности сперматозоидов к оплодотворению // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25386> (дата обращения: 03.08.2020).

24. Aghazarian A., Stancik I., Huf W., et al. Evaluation of leukocyte threshold values in semen to detect inflammation involving seminal interleukin-6 and interleukin-8. *Urology*. 2015 Jul. Vol. 86, N1. P. 52-56. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.012

25. Pilatz A., Hudemann C., Wolf J., et al. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males // *Andrology*. 2017. Vol. 5, N1. P. 23-30.

26. Aghazarian A., Huf W., Pflüger H., et al. The association of seminal leucocytes, interleukin-6 and interleukin-8 with sperm DNA fragmentation: A prospective study // *Andrologia*. 2019. Vol. 51, N11. e13428. DOI: 10.1111/and.13428

27. Castiglione R., Salemi M., Vicari L.O., et al. 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 Dec. Vol. 46, N10. P. 1148-1155. DOI: 10.1111/and.12207

28. Максимюк А.В., Воробец З.Д., Максимюк В.М. Уровень IL-6, IL-8 и IL-10 в сперме мужчины // *Мир Медицины и Биологии*. 2015. №. 3. С. 59-63.

29. Paktinat S., Hashemi S.M., Ghaffari Novin M., et al. Seminal exosomes induce interleukin-6 and interleukin-8 secretion by human endometrial stromal cells // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019. N235. P. 71-76. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.010

30. Grande G., Milardi D., Baroni S., et al. Identification of seminal markers of male accessory gland inflammation: From molecules to proteome // *Am J Reprod Immunol*. 2018. Vol. 80, N2. e12992. DOI: 10.1111/aji.12992

31. Qian L., Zhou Y., Du C., et al. IL-18 levels in the semen of male infertility: semen analysis // *Int J Biol Macromol*. 2014. N64. P. 190-192. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.005

32. Hassani-Bafrani H., Najaran H., Razi M., et al. Berberine ameliorates experimental varicocele-induced damages at testis and sperm levels; evidences for oxidative stress and inflammation // *Andrologia*. 2019. Vol. 51, N2. e13179. DOI: 10.1111/and.13179

33. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Васкулоэндотелиальный фактор роста и фертильность эякулята // *Лабораторная служба*. 2020. Т. 9, №1, С. 84-89. DOI: 10.17116/labs2020901184

## References

1. Cheng PJ, Tanrikut C. The Role of the Urologist in a Reproductive Endocrinology and Infertility Practice. *Urol Clin North Am*. 2020 May;47(2):185-191. DOI: 10.1016/j.ucl.2019. Review.

2. Kachura DV, Volchek VA, Kuchumova NYu, Gal'kovich, K.R. A case of ultrasound diagnosis of testicular appendage fibroma. *Ul'trazvukovaya i funktsion. diagnostika*. 2007; 4: 175. (in Russ).

3. Kobori Y. Home Testing for Male Factor Infertility: A Review of Current Options. *Fertil Steril*. 2019; 111(5):864-870. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.032 Review.

4. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Trans. from English by N.P. Makarov. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5-th ed. Moscow, 2012. (In Russ).



5. Vicari LO, Castiglione R, Salemi M, Vicari BO, Mazzarino MC, 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.
6. Gussyakova OA, Murskii SI, Tukmanov GV, Komarova MV. Features of the metabolic composition of sperm plasma in various morphofunctional pathologies of the ejaculate. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(8):469-476. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-469-476. (In Russ).
7. Seidov KS, Asfandiyarov FR, Mirosnikov VM, Vybornov SV, Lyashenko VV, Stepanovich OV. Optimization of therapeutic algorithms in subfertile men with viscosopathy and asthenozoospermia caused by chronic prostatitis. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2017;2:104-111 (In Russ).
8. Nosi E, Gritzapis AD, Makarounis K, Georgoulas G, Kapetanios V, Varla-Leftherioti M, Venieratos P, Papanikopoulos C, Konstantinidou A, Tsilivakos V. Improvement of Sperm Quality in Hyperviscous Semen following DNase I Treatment. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:6325169. DOI: 10.1155/2019/6325169.
9. Sosnin DYU, Zubareva NA, Nenasheva OYu, Krivtsov AV, Karimova NV, Pozdin NV. The concentration of procalcitonin in the ejaculate and blood serum of healthy men and men with oligozoospermia. *Urologiya*. 2017;1:61-65. (In Russ). DOI:10.18565/urol.2017.1.61-65
10. Druart X, de Graaf S. Seminal Plasma Proteomes and Sperm Fertility. *Anim Reprod Sci*. 2018; 194:33-40. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2018.04.061 Review.
11. Elfassy Y, Bongrani A, Levy P, Foissac F, Fellahi S, Faure C, McAvoy C, Capeau J, Dupont J, Fève B, Levy R, Bastard JP. Metasperm 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.
12. Gal'kovich KR, Sosnin DYU. Immunochemical determination of the concentration of immunoglobulins in the ejaculate for the diagnosis of chronic inflammatory diseases of the male reproductive system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000;1:33-35 (In Russ).
13. Micheli L, Collodel G, Cerretani D, Menchiari 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.
14. Sosnin DYU, Galkovich KR, Krivtsov AV. Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid. *Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(4):54-9. (In Russ).
15. Aleinik VA, Babich SM, Khodzhimatov GM, Ibragimova SR, Shokirova SM. The effect of ulinostat on the immune properties and proteolytic activity of sperm in men with impaired fertility. *Re-health journal*. 2019;2:11-21. (In Russ).
16. Babinets LS, Migenko BO, Borovyk IO, Halabitska IM, Lobanets NV, Onyskiv OO. The role of cytokin imbalance in the development of man infertility. *Wiad Lek*. 2020;73(3):525-528.
17. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. St. Petersburg: Foliant, 2018 (In Russ).
18. Trushina EYu, Kostina EM, Molotilov BA, Tipikin VA, Baranova NI. The role of cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskaya immunologiya*. 2019;1:89-98 (In Russ). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
19. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137. DOI: 10.1159/000505099.
20. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect*. 2014;6(10):a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
21. Drannik GM, Poroshina TV, Dobrovolskaya LI. The level of non-specific humoral immunity factors in the ejaculate of healthy men. *Immunologiya i allergologiya: nauka i praktika*. 2011;3:94-97. (In Russ).
22. Dehghan Marvast L, Aflatoonian A, Talebi AR, Ghasemzadeh J, Pacey AA. Semen inflammatory markers and Chlamydia trachomatis infection in male partners of infertile couples. *Andrologia*. 2016 Sep;48(7):729-36. DOI: 10.1111/and.12501
23. Dotsenko AA, Polevshchikov AV. The importance of a comprehensive assessment of the levels of Anti-Muller hormone, interleukin-8 and c3 complement components in seminal plasma for predicting the ability of sperm to fertilize. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;5: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25386> (date of request: 23.04.2020). (In Russ).
24. 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):52-6. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.012.
25. Pilatz A, Hudemann C, Wolf J, Halefeld I, Paradowska-Dogan A, Schuppe HC, 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.
26. Babich SM, Nigmatshaeva KhN, Aleinik VA, Khodzhimatov GM, Ibragimova SR, Akhmadzhonova GM. Immune properties of sperm and cervical mucus in spouses

with fertility disorders. *Molodoi uchenyi*. 2018;34:14-17. (In Russ).

27. Castiglione R, Salemi M, Vicari LO, 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):1148-55. DOI: 10.1111/and.12207.

28. Maksim'yuk AV, Vorobets ZD, Maksim'yuk VM. The level of IL-6, IL -8 and IL -10 in male semen. *Mir Meditsiny i Biologii*. 2015;3:59-63. (In Russ).

29. Paktinat S, Hashemi SM, 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Sosnin DYu, Gal'kovich KR. Vasculoendothelial Growth factor and ejaculate fertility. *Laboratornaya sluzhba*. 2020;9(1):84-89. DOI: 10.17116/labs2020901184 (In Russ).

**Поступила в редакцию / Received** 02.06.2021

**Принята к публикации / Accepted** 06.07.2021

#### **Вклад авторов.**

Соснин Д. Ю. – идея исследования, подбор и формирование групп обследованных, редактирование текста статьи, 40%.

Галькович К. Р. – статистическая обработка результатов первичная подготовка текста статьи, 40%.

Кривцов А. В. – выполнение лабораторных исследований, 20%.

#### **Authors' contributions.**

Dmitriy Y. Sosnin - the idea of research, selection and formation of groups of surveyed, editing the text of the article, 40%.

Konstantin R. Gal'kovich - statistical processing of the results, primary preparation of the text articles, 40%.

Alexander V. Krivtsov - performance of laboratory tests, 20%.

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

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

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность заведующей лабораторией «МедЛабЭкспресс» к.м.н. Ненасшевой О. Ю. и биологу КДЛ Каленской Н. А. за помощь в сборе образцов и анализе спермограммы.

**Gratitude.** The authors of the article express their gratitude to the head of the MedLabExpress laboratory, Ph.D. O. Yu. Nenasheva and N. A. Kalenskaya, biologist of the CDL, for their help in collecting samples and analyzing sperm gram.

**Финансирование.** Исследование выполнено на средства гранта федерации лабораторной медицины (ФЛМ) по договору о предоставлении гранта от 11 декабря 2019 года (протокол президиума ФЛМ от 25.06.2019).

**Financing.** The study was funded by a grant from the Federation of Laboratory Medicine (FLM) under a grant agreement dated December 11, 2019 (minutes of the FLM Presidium dated June 25, 2019).

**Сведения об авторах / Information about authors**

**Дмитрий Юрьевич Соснин** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональных заболеваний и аклинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия.

**Dmitriy Y. Sosnin** – MD, PhD, DSc, Professor at the Department of faculty therapy No. 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics of the Wagner state medical university, E.A.Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia.

**E-mail:** sosnin\_dm@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 4204-6796. **Scopus Author ID:** 36020670100.

**ORCID:** 0000-0002-1232-8826.



**Константин Романович Галькович** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом урологии АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения». Пермь, Россия.

**Konstantin R. Gal'kovich** – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases with a course of urology at ANO DPO 'Perm Institute for Advanced Training of Health Workers', Perm, Russia.

**E-mail:** kr20211@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 3576-0522.

**ORCID:** 0000-0001-9039-7117



**Александр Владимирович Кривцов** – к.м.н., заведующий лабораторией иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Пермь, Россия.

**Alexander V. Krivtsov** – PhD, Head of the Laboratory of Immunogenetics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, Perm, Russia.

**E-mail:** krivtsov@fcrisk.ru. **SPIN РИНЦ:** 4835-7072. **Scopus Author ID:** 56375653400.

**ORCID:** 0000-0001-7986-0326