

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

History of Medicine and Pharmacy

Обзор
УДК 612.616.2
DOI: 10.14489/icmp.2024.04.pp.069-074

ИСТОРИЯ АНАЛИЗА ЭЯКУЛЯТА: ОТ ЭПОХИ НАКОПЛЕНИЯ ПЕРВОНАЧАЛЬНЫХ ЗНАНИЙ ДО ЛАБОРАТОРНОГО РЕГЛАМЕНТА. ЧАСТЬ I

Д. Ю. Соснин¹, Ж. Ю. Сапожкова², Г. А. Челикова²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени Е. А. Вагнера» Минздрава России, Москва, Россия, sosnin_dm@mail.ru
²Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com

Достижения настоящего времени в анализе эякулята человека прошли путь длиною в три с половиной века. Понимание и анализ научных открытий прошлого, знакомство с личностями ученых эпохи накопления первоначальных знаний о биоматериале «эякулят» являются первостепенными и обязательными для сохранения и улучшения демографии в глобальном масштабе. Представлена первая часть обзора, где рассмотрены исторические фрагменты от зарождения идеи анализа спермы до возникновения документов, определяющих регламент проведения анализа.

Ключевые слова: история анализа спермы, исследования эякулята в прошлом, лабораторное руководство по исследованию эякулята.

Для цитирования: Соснин Д. Ю., Сапожкова Ж. Ю., Челикова Г. А. История анализа эякулята: от эпохи накопления первоначальных знаний до лабораторного регламента. Часть I // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2024. Т. 4, № 4. С. 69 – 74. DOI: 10.14489/icmp.2024.04.pp.069-074

Review

SEMEN EXAMINATION HISTORY: FROM THE ERA OF INITIAL KNOWLEDGE ACQUISITION TO LABORATORY MANUAL. PART I

D. Y. Sosnin¹, Zh. Yu. Sapozhkova², G. A. Chelikova²

¹E. A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia
²International Cytology School&Innovatory Medical School, Moscow, Russia

The current achievements in human semen examination have gone a way in 3.5 century duration. Understanding and analyzing scientific discoveries of the past, acquaintance with scientists of the era of accumulation of initial knowledge about semen samples are paramount and mandatory for protection and improvement of demography globally. The first part of the review is presented which clarifies historical fragments from origin idea of semen examination to emergence of laboratory manual.

Keywords: semen examination history, semen discoveries of the past, semen examination laboratory manual.

For citation: Sosnin DY, Sapozhkova ZhYu, Chelikova GA. Semen Examination History: From the Era of Initial Knowledge Acquisition to Laboratory Manual. Part I. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2024;4(4):69-74. (In Russ). DOI: 10.14489/icmp.2024.04.pp.069-074

Эпоха первоначального накопления знаний. В апреле 1674 г. ученому-самоучке, ценному корреспонденту Лондонского королевского сообщества Антони ван Левенгуку пришел запрос «сосредоточиться на выделениях нашего тела – поте, слюне, сперме и т.д.». По причине религиозности А. Левенгук не хотел заниматься этой темой, но отказываться было нельзя, поэтому он провел исследование со своей спермой и изучил ее под микроскопом. Занятие подобного рода не заинтересовало его, так как в сперме были «маленькие неподвижные глобулы», которым он не мог дать никакого объяснения, о чем отписался в Лондон.

Спустя три года, в начале 1677 г. студент Лейденского университета Йохан Хэм, изучавший философию и медицину, будучи учеником А. Левенгука обнаружил в сперме большого гонорей анималькулей («живчиков», перевод с лат.), у которых «есть хвосты и которые живут не более 24 часов», а после лечения скипидаром большого анималькули из спермы исчезали. Великий микроскопист убедился в находке студента, но, припоминая исследование своего собственного эякулята, где ничего подобного не увидел задался вопросами: «Кто эти анималькули? Не они ли вызвали венерическую болезнь? Может они образуются при разложении спермы? Есть ли они вообще в сперме здорового мужчины?».

С начала 1677 г. и по март 1678 г. Левенгук продолжил наблюдения в микроскопе спермы животных, рыб и человека, где вместо безжизненных глобул он видел массу подвижных анималькулей. Свои наблюдения Левенгук отмечал в записях: «Иногда больше, чем тысяча их передвигалась в количестве материала размером с песчинку», «Эти анималькули были меньше чем частицы, которые придают красный цвет крови», «Они двигались, благодаря движению их хвостов, как делают змеи или угри, плавающие в воде; но двигаясь в несколько более густом веществе, они должны были бы стегать хвостом по крайней мере 8 или 10 раз прежде, чем могли продвинуться малую толику».

В ноябре 1677 г. А. Левенгук направил письмо в Королевское сообщество лорду Брукнеру, который делегировал полученные результаты исследования спермы известному ботанику-микроскописту Нехемии Грю. Сомнения ботаника послужили дополнительным исследованием для А. Левенгука, которые растянулись на долгие девять месяцев, прежде чем его записи были изданы во втором по статусу в мире научном журнале

«Философские труды» в конце 1678 г. Эта задержка сыграла роковую роль: сперматозоиды впервые в научном журнале были описаны не Левенгуком.

Впервые мир услышал о сперматозоидах 350 лет назад, когда появилась публикация главы Королевской академии наук, голландского физика-математика Христиана Гюйгенса в главном научном журнале Европы «Журнал дэ саван» (фр. *Journal des sçavans*), издававшемся во Франции в эпоху Людовика XIV-ого. По следам этой рукописи Х. Гюйгенс в следующем выпуске того же журнала появилась благодарность Николасу Хартсоекеру, 22-летнему голландскому ученому Лейденского университета за большой вклад в усовершенствование микроскопов, инновации и открытие сперматозоидов в семенной жидкости петуха. Осведомленность обоих ученых о первых работах над изучением спермы Антони ван Левенгука и первооткрывателя анималькулей (сперматозоидов), ученика Левенгука, студента Лейденского университета Йохана Хэма не была препятствием называть себя лидерами в этом открытии. История расставила все на свои места: формальным первопроходцем исследования спермы называют Йохана Хэма, который в 1677 г. впервые увидел в микроскоп «семенных живчиков», чем поделился со своим учителем; а мировое открытие относят к ученому-самоучке А. Левенгуку, «Философские труды» которого по изучению спермы разных животных, рыб, птиц и человека, написанные в марте 1678 г. в Королевское общество, были опубликованы на девять месяцев позже первой статьи Х. Гюйгенса¹.

Эволюционные этапы развития лабораторного Руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованию и обработке эякулята человека. Роль ВОЗ в исследованиях, посвященных методам планирования семьи, следует рассматривать на фоне изменения мирового общественного мнения в 1950-х и 1960-х годах, когда ВОЗ подверглась резкой критике на фоне внедрения ритмического метода для городского и сельского населения в 1951 г. по просьбе Индии. Более того, когда в 1953 г. было предложено, чтобы ВОЗ приняла участие во Всемирной конференции по народонаселению, планируемой Организацией Объединенных Наций (ООН), некоторые государства-члены даже пригрозили покинуть ВОЗ, если она продолжит деятельность в области планирования семьи и народонаселения. Как заявил первый директор целевой программы ВОЗ по исследованиям, разработкам и подготовке научных кадров в области репродукции че-

¹https://aif.ru/society/healthcare/geniy_v_pogone_za_zhivchikami_kak_mir_uznal_chno_takoe_spermatozoidy

ловека д-р Alex Kessler: «В течение следующего десятилетия актуальная тема планирования семьи будет оставаться запрещенной в ВОЗ» [1].

Уже в 1962 г. генеральный директор ВОЗ д-р Marcelino Candau (Бразилия) в своей речи на IV Всемирном конгрессе по фертильности и бесплодию в Рио-де-Жанейро, подтвердил, что «проблема репродукции человека в настоящее время имеет статус и медицинской, и биологической, требующей широкомасштабного и всестороннего изучения ... что является серьезной проблемой общественного здравоохранения» [2].

Спустя два десятилетия для повышения уровня знаний и технической осведомленности в области андрологии была начата серия учебных семинаров, первый из которых состоялся в Сингапуре в 1980 г. с участием представителей десяти стран Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана, что стало в последующем традицией для проведения аналогичных мероприятий [3].

Одновременно с этим была создана рабочая группа, которая представила мировому профессиональному сообществу целевую Программу по охране репродукции человека, концепцией которой стали диагностика и лечение бесплодия, методы управления мужским репродуктивным здоровьем, разработка вагинальных и цервикальных тестов. Запланированные мероприятия целевой программы не могли быть реализованы ни в каких других условиях, кроме как на площадке ВОЗ, ставшей к этому времени достаточно известной в мире, справедливой и авторитетной организацией, способной заручиться поддержкой национальных министерств здравоохранения как развитых, так и развивающихся стран и сформировать коалицию партнерских учреждений, необходимую для проведения исследований. В этой связи исследования целевой группы были применены к мужчинам различной этнической принадлежности и, к различным в культурном отношении, группам населения, поэтому позволяют использовать их в качестве универсальных референсных данных [3].

Под руководством председателя и «крестного отца» рабочей группы ВОЗ по диагностике и регулированию мужской фертильности эндокринолога-репродуктолога д-ра С. Alvin Paulsen (США), основателя Американского общества андрологов, а также менеджера проекта М. R. N. Prasad, гинеколога в период с 1976-1978гг в Барселоне, Женеве, Берлине и Гонконге были проведены брифинги с 33-мя лидерами мнений из Европы, Северной и Южной Америки и Азии, где была признана необ-

ходимость стандартизации процедур исследования эякулята человека и его взаимодействия с цервикальной слизью.

При координации Программы развития ООН, Фонда ООН в области народонаселения, Детского фонда ООН, ВОЗ, Специальной программы научных исследований, разработок и подготовки научных кадров в области репродукции человека, Департамента репродуктивного здоровья и научных исследований ВОЗ в 1980 г. было опубликовано первое Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. Целью Руководства была стандартизация процедур исследования спермы человека и предоставление рекомендаций по диагностике и управлению репродуктивной функцией у мужчин в ответ на возрастающую потребность в стандартизации методов исследования эякулята человека [4,5].

С тех пор Руководство ВОЗ переводится на многие языки мира и внедряет мировые стандарты диагностики и лечения бесплодных пар, оценки и мониторинга сперматогенеза, расширения области научных исследований о влиянии окружающей среды и других токсических веществ на мужскую фертильность [5].

На протяжении полувека этот документ признанно считают основным справочным документом по технологии методов базового и расширенного лабораторного исследования и обработки спермы человека в целях поддержания качества анализа и сопоставимости результатов в клиничко-диагностических, научных и лабораториях ВРТ (*вспомогательных репродуктивных технологий*) [6].

До появления руководства ВОЗ анализ спермы был в значительной степени нерегулируемым и зависел от индивидуальных лабораторных процессов.

Каждые 5–7–10 лет этот документ проходит переиздание для обновления референсных интервалов основных показателей, внесения дополнений и изменений операционных процедур, корректировки, добавления или удаления целых глав в связи с актуальными концепциями их применимости.

Второе, третье и четвертое издания руководства ВОЗ по исследованию спермы человека были написаны в ответ на быстрое развитие ВРТ и углубленное изучение вопросов мужской репродукции в сочетании с растущим осознанием важности объективной оценки качества и функциональных характеристик спермы, особенности строения сперматозоидов человека [7–9]. Повсеместная коммерциализация андрологических ла-

бораторий в центрах репродукции наряду с научными достижениями в области генетики мужского бесплодия и гормональной коррекции нарушений сперматогенеза привели к необходимости повышения стандартизации и усовершенствования процедур анализа спермы.

В пятом издании лабораторного руководства название было изменено на «Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека»; документ стал широко доступен в печатной и электронной версиях [10].

Спустя одиннадцать лет профессиональному сообществу было представлено новое 6-е издание лабораторного Руководства ВОЗ (2021), где включены разделы, посвященные не только базовому, расширенному исследованию спермы, подготовке к клинической оценке, криоконсервации и внутрилабораторному контролю качества, а также методам углубленного лабораторного обследования для оценки сексуального и репродуктивного здоровья мужчин, имеющих статус научно-исследовательских [11].

Основные достижения каждого из выпусков Лабораторного руководства ВОЗ по исследованию и обработке спермы человека

Первое издание (1980) было опубликовано под названием «Лабораторное руководство по исследованию спермы человека и взаимодействию спермы и цервикальной слизи». Целью данного руководства была необходимость стандартизованные, точные, воспроизводимые, чувствительные и проверенные лабораторные процедуры анализа спермы. Основные разделы были посвящены сбору образцов спермы и базовому анализу эякулята – макроскопической оценке (физико-химические свойства) и микроскопической оценке – подсчету подвижности, концентрации, морфологии и жизнеспособности сперматозоидов.

Титул **второго** издания (1987) остался прежним, но содержание глав было расширено и включало не только стандартные, но и дополнительные тесты. Впервые были введены референсные значения, полученные в результате крупномасштабных исследований показателей сперматозоидов.

В **третьем** издании (1992) название было изменено на «Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию спермы человека и взаимодействию сперматозоидов и цервикальной слизи». Анализ эякулята был разделен на три части: стандартные процедуры, дополнительные и исследовательские тесты. Как и в предыдущем издании, были приведены контрольные значения параметров эякулята

и введены эмпирические пороговые значения для нормальных форм сперматозоидов, которых было предложено не менее 30 %.

Четвертое издание (1992) было пересмотрено с учетом появления новых направлений в диагностике мужского бесплодия, таких как генетические тесты, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов и т.д. К дополнительным (расширенным) тестам были добавлены индекс множественных дефектов сперматозоидов и тест на гипосмотическое набухание, а измерение активных форм кислорода (АФК) было впервые отнесено к исследовательским тестам. Что касается контрольных значений для показателей спермы, то процент нормальной морфологии <15 % может быть связан с более низким уровнем оплодотворения *in vitro*. Описание стандартных операционных процедур было методов было улучшенным по сравнению с предыдущим изданием.

Название **пятого** издания (2010) было изменено на «Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке спермы человека». Редакция была внесена в соответствии с принципами «доказательной медицины». Контрольные диапазоны показателей спермы были получены на основе исследований фертильных мужчин, чьи женщины забеременели в течение 12 месяцев. Нижний пятый перцентиль был использован в качестве нижнего контрольного диапазона с четким указанием на то, что не позволяет провести различие между субфертильными и фертильными мужчинами и одновременно с анализом эякулята необходимо использовать клиническую информацию.

20 июля 2021 года на вебинаре ВОЗ была представлена новая редакция Шестого издания (2021) лабораторного руководства по исследованию и обработке спермы человека, подготовительный период которого затянулся из-за пандемии коронавирусной инфекции.

Продолжение следует.

Список литературы

1. Waites G.M. Development of methods of male contraception: impact of the World Health Organization Task Force // *Fertility and Sterility*. 2003. Vol. 80, N1. P. 1–15.
2. Kessler A. Establishment and early development of the programme. In: *Reproductive health: a key to a brighter future*. Biennial report of the Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, 1990–1991. Geneva: WHO; 1992.
3. Waites G.M.H., Kasonde J. Studies in male fertility // *Int J Androl*. 1995. Vol. 18, Suppl 1. P. 1–74.

4. World Health Organization. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Guidelines for the use of androgens in man. WHO: Geneva; 1992.

5. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J., et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities // *Hum Reprod Update*. 2017. Vol. 23, N6. P. 660–680.

6. Chung E., Park H.J. Historical View: From First to the Sixth WHO Manual. In: Agarwal A., Boitrelle F., Saleh R., Shah R. (eds). *Human Semen Analysis*. Springer, Cham.; 2024.

7. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.

8. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.

9. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.

10. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.

11. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.

References

1. Waites GM. Development of methods of male contraception: impact of the World Health Organization Task Force. *Fertil Steril*. 2003;80(1):1-15. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00577-6

2. Kessler A. *Establishment and early development of the programme*. In: *Reproductive health: a key to a brighter*

future. Biennial report of the Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, 1990–1991. Geneva: WHO; 1992.

3. Waites GMH, Kasonde J. Studies in male fertility. *Int J Androl*. 1995;18(Suppl 1):1-74.

4. World Health Organization. *Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Guidelines for the use of androgens in man*. WHO: Geneva, 1992.

5. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):660-80. DOI: 10.1093/humupd/dmx021

6. Chung E, Park HJ. *Historical View: From First to the Sixth WHO Manual*. In: Agarwal A, Boitrelle F, Saleh R, Shah R. (eds). *Human Semen Analysis*. Springer, Cham.; 2024. DOI: 10.1007/978-3-031-55337-0_1

7. World Health Organization. *WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.

8. World Health Organization. *WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.

9. World Health Organization. *WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.

10. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.

11. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.

Поступила в редакцию / Received 30.10.2024

Принята к публикации / Accepted 13.11.2024

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Д. Ю. Соснин: идеологическая поддержка, редактирование.

Ж. Ю. Сапожкова: концепция, дизайн исследования, обзор литературы, редактирование, перевод на английский.

Г. А. Челикова: идеологическая поддержка, оформление по правилам для авторов.

Authors' contributions.

D. Y. Sosnin: ideology supporting, editing.

Zh. Y. Sapozhkova: main concept, design, review writing, articles review, editing, translation.

G. A. Chelikova: ideology supporting, Author Guidelines compliance.

Сведения об авторах / Information about authors



Дмитрий Юрьевич Соснин – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных заболеваний и клинической 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 № 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

ORCID: 0000-0002-1232-8826. **Scopus Author ID:** 36020670100



Жанна Юрьевна Сапожкова – к.м.н., руководитель, старший преподаватель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия.

Zhanna Yu. Sapozhkova – MD, PhD, International Cytology School&Innovatory Medical School, Head, Senior Lecturer, Moscow, Russia.

E-mail: icsschool.2019@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 3191-4189

ORCID: 0000-0003-3068-2260



Галина Александровна Челикова – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», Подольск, Россия.

Galina A. Chelikova – MD, doctor, Podolsk Regional Clinical Hospital, Clinical Lab, Podolsk, Russia.

E-mail: g.milovanova2018@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 7668-9460

ORCID: 0000-0002-0919-7271