



Оригинальное исследование
УДК 616.69-008:577.175.446]:616.699
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-2>

ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЭЯКУЛЯТА И ПРОКАЛЬЦИТОНИН СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ

Дмитрий Юрьевич Соснин¹, Константин Романович Галькович²✉

^{1,2}Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

¹sosnin_dm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

²kr20211@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9039-7117>

²Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения, Пермь, Россия

Аннотация. Исследована ценность прокальцитонина семенной плазмы эякулята в качестве показателя фертильности. Произведен расчет диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической эффективности тестов, характеризующих исходы экстракорпорального оплодотворения у мужчин из супружеских пар, которые проходили лечение по поводу бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Достаточно высокие показатели результатов указанных тестов, по нашему мнению, позволяют использовать уровень концентрации прокальцитонина семенной плазмы для косвенной оценки качества сперматозоидов в эякуляте. По содержанию прокальцитонина в семенной плазме возможно прогнозирование мужского бесплодия на доклинических стадиях. При реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий важно использовать эякулят преимущественно с более низкой концентрацией прокальцитонина в семенной плазме.

Ключевые слова: прокальцитонин, РСТ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, эякулят, семенная плазма, олигоастенозооспермия

Для цитирования: Соснин Д.Ю. Фертильность эякулята и прокальцитонин семенной плазмы / Д.Ю. Соснин, К.Р. Галькович // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 12-16. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-2>.

FERTILITY OF EJACULATE AND PROCALCITONIN OF SEMINAL PLASMA

Dmitriy Yu. Sosnin¹✉, Konstantin R. Gal'kovich²

^{1,2}E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

¹sosnin_dm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

²kr20211@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9039-7117>

²Perm Institute of Medical Workers Advanced Training, Perm, Russia

Abstract. The importance of procalcitonin in the seminal plasma of the ejaculate as an indicator of fertility has been investigated. The calculation of diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, diagnostic effectiveness of tests characterizing the outcomes of *in vitro* fertilization in men from married couples who were treated for infertility with the use of *in vitro* fertilization. Sufficiently high indicators of the results of these tests, in our opinion, allow us to use the level of procalcitonin concentration of seminal plasma for an indirect assessment of the quality of sperm in the ejaculate. According to the content of procalcitonin in seminal plasma, it is possible to predict male infertility at pre-clinical stages. When implementing *in vitro* fertilization programs, it is important to use ejaculate mainly with a lower concentration of procalcitonin in seminal plasma.

Keywords: procalcitonin, *in vitro* fertilization, seminal plasma, ejaculate

For citation: Sosnin D.Yu. Fertility of ejaculate and procalcitonin of seminal plasma / D.Yu. Sosnin, K.R. Gal'kovich // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 2. – P. 12-16. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-2>.



В течение последних 30 лет широко проводится лечение бесплодия у супружеских пар с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) [1-6]. При этом наступление беременности у партнерши регистрируется примерно в 40-45 % случаях [5]. Поскольку указанные процедуры в России проводятся, в том числе, за счет средств обязательного медицинского страхования, встает вопрос об эффективности расходования финансов. С этих позиций актуальной является необходимость поиска предикторов результативности программ ВРТ [1, 3].

Одним из факторов, повышающих вероятность наступления беременности у партнерши в супружеской паре, является использование при ЭКО эякулята партнера с более качественными характеристиками [5-11]. Отмечена также взаимосвязь изменения содержания белков протеома семенной плазмы (СПл) с

показателями концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов [12-17].

В практике клиничко-диагностических лабораторий широко проводится исследование прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови для диагностики септических заболеваний и оценки тяжести синдрома системной воспалительной реакции [18]. Данный протеин определяли также в эякуляте. Установлено, что в образцах спермы со сниженным содержанием сперматозоидов уровень ПКТ статистически значимо выше, чем в образцах фертильного эякулята [14].

Представляется актуальным рассмотреть показатель концентрации ПКТ в СПл в качестве критерия инфертильности мужчин при лечении бесплодия в супружеских парах с применением ЭКО.

Цель исследования — оценить фертильность эякулята, используемого при реализации программ ВРТ, по концентрации прокальцитонина в семенной плазме.

Материалы и методы

В исследование были включены 104 мужчины, средний возраст которых составил 33,4±8,7 лет, прошедших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ.

Образцы эякулята собирали после 2-4 дней полового воздержания и оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11]. Объем эякулята определяли гравиметрически, рассчитывая разницу массы пустого контейнера и контейнера с материалом обследуемых. Для подсчета концентрации и общего количества сперматозоидов, а также оценки их подвижности использовали анализатор спермы SQA-V («MES», Израиль). СПл отделяли центрифугированием образцов при 3000 об./мин.

Концентрацию ПКТ в СПл определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Белок, связывающий жирные кислоты, – ИФА – БЕСТ» (номер по каталогу А-9004; ООО «Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 («Awareness», США).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы [11] обследованные были разделены на две группы. В основную группу (n=56) вошли мужчины из супружеских пар, которые проходили лечение по поводу бесплодия с применением ВРТ – ЭКО/ICSI. Фертильность спермы пациентов данной группы была снижена, эякулят характеризовался уменьшением концентрации сперматозоидов и/или их общего содержания (олигоастенозооспермия различной степени тяжести) [11].

Группа сравнения (n=48) была представлена обследованными с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов в эякуляте [11] (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика образцов эякулята обследованных

Показатель	Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=48)	p* (U – критерий Манна – Уитни)
Объем эякулята, мл	4,6±2,0	3,7±1,4	0,059301 (247,0000)
	4,5 (3,0-5,0)	3,8 (2,4-4,8)	
	2,2-4,5	2,1-5,1	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	9,24±7,82	82,3±52,3	0,000000 (0,00)
	7,6 (2,0-12,3)	64,1 (44,8-111,5)	
	1,9-12,5	39,7-122,1	
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	40,6±43,5	289,5±210,1	0,000000 (2,00)
	37,0 (9,6-49,0)	239,5 (137,4-356,3)	
	4,18-43,92	126,5-576,0	

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

По результатам оценки с использованием критерия Шапиро — Уилка была отвергнута нулевая гипотеза о нормальном характере их распределения и равенстве дисперсий выборок, что послужило основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа.

Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными

величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (α) принимали величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

С позиции доказательной медицины для выявления информативности использования концентрации ПКТ в СПл в качестве критерия фертильности эякулята у мужчин основной группы была определена предсказательная ценность положительного и отрицательного исходов ВРТ путем расчета диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической эффективности (ДЭ) [19]. Было выбрано следующее значение точки разделения: при значении концентрации ПКТ равном и выше 0,45 нг/мл прогнозировали инфертильность эякулята, то есть возможный неблагоприятный исход ВРТ, при значении концентрации ПКТ менее 0,45 нг/мл эякулят рассматривают как фертильный, прогнозируя благоприятный исход ВРТ.

Истинно положительным (ИП) результатом считался исход ВРТ – наступившая беременность у партнерши после проведенного лечения, при этом перед ЭКО у партнера уровень ПКТ в эякуляте был ниже 0,45 нг/мл. Истинно отрицательным (ИО) результатом считался исход ВРТ, когда беременность у партнерши не наступила, но концентрация ПКТ в эякуляте партнера также была равна или выше указанного значения [19].

Результаты и обсуждение

Среднее содержание ПКТ в СП составило $0,321 \pm 0,237$ нг/мл, медиана и интерквартильный диапазон 0,274 (0,155-0,396) нг/мл, и варьировало от 0,006 до 1,193 нг/мл (табл. 2).

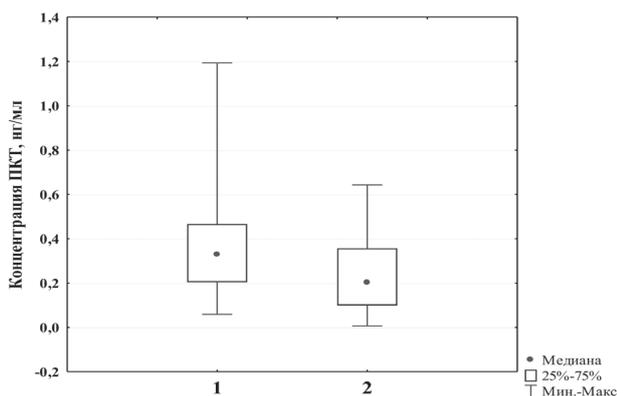


Рис. Концентрация ПКТ в семенной плазме эякулята обследованных: 1 – основная группа; 2 – группа сравнения

Таблица 2 – Концентрация ПКТ в семенной плазме эякулята обследованных, нг/мл

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	$M \pm SD$			
Концентрация ПКТ, нг/мл	$M \pm SD$	$0,386 \pm 0,259$	$0,246 \pm 0,184$	
	Me (25 % – 75 %)	0,331 (0,204-0,466)	0,205 (0,099-0,357)	
	$min-max$	0,059-1,193	0,006-0,643	

Ложно положительный (ЛП) результат был в случае, когда беременность у партнерши не наступила после ЭКО, но перед лечением регистрировался уровень ПКТ в эякуляте ниже 0,45 нг/мл. Ложно отрицательным (ЛО) результатом считался в случае, когда после применения ВРТ беременность у партнерши наступила, но содержание ПКТ в сперме было равно или выше 0,45 нг/мл.

Диагностическая чувствительность (ДЧ) была представлена как отношение количества мужчин, концентрация ПКТ в эякуляте у которых была меньше 0,45 нг/мл и после прохождения лечения бесплодия в паре была зарегистрирована беременность у партнерши, к общему числу мужчин, у партнерш которых наступила беременность после лечения – $ДЧ = ИП / (ИП + ЛО)$ [19]. Диагностическую специфичность (ДС) тестов рассчитывали как отношение количества мужчин, концентрация ПКТ в эякуляте у которых была равна 0,45 нг/мл или выше, и после ЭКО факт беременности у партнерши в паре не был зарегистрирован к общему числу мужчин, у партнерш которых не наступила беременность после лечения – $ДС = ИО / (ИО + ЛП)$. Диагностическую эффективность (ДЭ) теста определяли как отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов, рассчитывали как отношение количества мужчин, содержание ПКТ в эякуляте которых было меньше 0,45 нг/мл больных, к общему количеству мужчин, включенных в исследование – $ДЭ = ИО + ИП / (ИО + ИП + ЛП + ЛО)$ [19].

Установлены статистически значимые различия при сравнении результатов концентрации ПКТ семенной плазмы между группами (критерий Манна – Уитни $U=856,0000$; $p=0,001479$) (рисунок, табл. 2). Содержание ПКТ в СП не коррелировало с объемом эякулята (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $R=-0,014587$), ни с показателями фертильности – с концентрацией сперматозоидов ($R=0,051361$) и их количеством в эякуляте ($R=0,013648$).

После проведения ЭКО супружеским парам, у мужчин основной группы ($n=56$) количество ИП результатов было наибольшим и составило 33 случая, остальные результаты – ЛП-4, ИО-13, ЛО-6. ДЧ составила 84,62 %, ДС 76,47 %, ДЭ 82,14 %.

По нашему предположению, высказанному ранее [14], ПКТ вырабатывается в каком-то из органов мужской репродуктивной системы (яички и их придатки, предстательная железа, семенные пузырьки), и в составе секрета попадает в эякулят. Статистически значимые различия концентрации ПКТ между основной группой и группой сравнения свидетельствует о том, что повышенный уровень ПКТ в СПл может являться неблагоприятным фактором, связанным с пониженной фертильностью спермы.

Убедительно высокие показатели ДЧ (84,62 %), ДС (76,47 %) и ДЭ (82,14 %) тестов, характеризующих исходы ЭКО, по нашему мнению, позволяют использовать показатель концентрации ПКТ в СПл для



косвенной оценки качества сперматозоидов в эякуляте (патент № 2797507) [20]. Данный критерий может лечь в основу прогнозирования мужского бесплодия на доклинических стадиях, что позволит выделить пациентов с повышенной концентрацией ПКТ в эякуляте в отдельную группу, провести им адекватный диагностический поиск и своевременную терапию.

Внедрение в практику указанного критерия определения качества сперматозоидов может улучшить результат лечения бесплодия в супружеской паре с применением ВРТ. Известно, что использование эякулята партнера с более высокими показателями сперматогенеза повышает вероятность зачатия при

ЭКО. Так, применение при данной процедуре спермы с достаточно низким содержанием ПКТ в СПл, по нашему предположению, позволит увеличить процент наступления беременности у партнерши; а выявление высокого показателя концентрации ПКТ в СПл у мужчины определит дальнейшую тактику терапии бесплодия в супружеской паре: партнеру будет необходимо пройти дополнительное обследование, а возможно и курс лечения, и только после этого участвовать в процедуре ЭКО [7, 20]. За счет улучшения точности прогнозирования на ранних стадиях исходов ЭКО повышается также и экономическая эффективность данного метода ВРТ.

Выводы

1. Прокальцитонин семенной плазмы может выступать в роли маркера нарушений сперматогенеза.

2. Исследование прокальцитонина в эякуляте повышает достоверность выявления мужского фактора бесплодия на доклинических стадиях, обе-

спечивает точность прогнозирования исходов ЭКО.

3. При реализации программ ВРТ важно использовать эякулят преимущественно с более низкой концентрацией прокальцитонина в семенной плазме.

Список источников

1. Влияние оппортунистических инфекций на эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным типом бесплодия / Е.А. Кончакова, М.Г. Авдеева, А.А. Кончакова, Х.Я. Добриев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 18-25.
The influence of opportunistic infections on the effectiveness of in vitro fertilization in women with different types of infertility / E.A. Konchakova, M.G. Avdeeva, A.A. Konchakova, Kh.Ya. Dobriev // Epidemiology and Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 18-25.
2. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ / Т.Л. Боташева, Ю.А. Тянь, В.А. Линде [и др.] // Патент России № 2581027, 2016. Бюл. № 10.
A method for predicting the outcomes of the IVF and PE program / T.L. Botasheva, Yu.A. Tyuan, V.A. Linde [et al.] // Russian Patent No. 2581027. – 2016. – Bulletin № 10.
3. Эффективность переносов эмбрионов у пациенток в криопротоколах экстракорпорального оплодотворения / Ю.Н. Башанкаева, Н.В. Зароченцева, К.В. Краснопольская, К.М. Исакова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 23-30.
Efficiency of embryo transfers in patients on in vitro fertilization cryoprotocols / Bashankaeva Yu.N., Zarochentseva N.V., Krasnopol'skaya K.V., Isakova K.M. // Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 23-30.
4. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 82-87.
The effectiveness of assisted reproductive technology programs depending on the nature of changes in the spermogram / Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. [et al.] // Andrology and Genital Surgery. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 82-87.
5. Impact of Various Parameters as Predictors of The Success Rate of In Vitro Fertilization / Dabbagh Rezaeiyyeh R., Mehrara A., Mohammad Ali Pour A. [et al.] // J Urol. – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. 76-84.
6. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection / Catford S.R., Halliday J., Lewis S. [et al.] // Am J Transplant. – 2022. – Vol. 117, № 4. – P. 727-37.
7. Корнеев И.А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы // Урология. – 2022. – № 1. – С. 102-108.
Korneev I.A. Male infertility due to oxidative stress: ways to solve the problem // Urology. – 2022. – № 1. – P. 102-108.
8. Корнеев И.А. Сравнительная характеристика параметров эякулята мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины с 2016 по 2022 г. // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 23-29.
Korneev I.A. Comparative characteristics of ejaculate parameters of men who applied to the center of reproductive medicine from 2016 to 2022 // Urology Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 23-29.



9. Clemens J.Q. Infection and Inflammation of the Genitourinary Tract // J Urol. – 2023. – Vol. 209, № 2. – P. 428-429.
10. Role of Infection and Leukocytes in Male Infertility / Das S., Roychoudhury S., Roychoudhury S. [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2022. – Vol. 1358. – P. 76-84.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
12. Диагностический цитокиновый маркер бесплодия мужчин – интерлейкин 4 / О.В. Бухарин, М.Д. Кузьмин, Н.Б. Перунова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 151-157.
Diagnostic cytokine marker of male infertility – interleukin 4 / O.V. Bukharin, M.D. Kuzmin, N.B. Perunova [et al.] // Clinical laboratory diagnostics. – 2022. – Vol. 67, № 3. – P. 151-157.
13. Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б. Влияние факторов различной природы на фертильность эякулята in vitro // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – Т. 23, № 1. – С. 45-52.
Evdokimov V.V., Isaev N.K., Turovetsky V.B. The influence of factors of various nature on the fertility of ejaculate in vitro // Andrology and Genital Surgery. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 45-52.
14. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией / Д.Ю. Соснин, Н.А. Зубарева, О.Ю. Ненашева [и др.] // Урология. – 2017. – № 1. – С. 61-65.
Concentration of procalcitonin in the ejaculate and blood serum of healthy men and men with oligozoospermia / D.Yu. Sosnin, N.A. Zubareva, O.Yu. Nenasheva [et al.] // Urology. – 2017. – № 1. – P. 61-65.
15. Овчинников Р.И. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 46-53.
Ovchinnikov R.I. Male infertility associated with oxidative stress of sperm: pathogenesis and therapeutic approach // Medical Council. – 2022. – Vol. 16, № 5. – P. 46-53.
16. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией / А.Г. Бржозовский, Н.Л. Стародубцева, А.Е. Бугрова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 18-24.
Prognostic capabilities of proteomic analysis of seminal plasma in men with azoospermia / Brzhozovsky A.G., Starodubtseva N.L., Bugrova A.E. [et al.] // Andrology and Genital Surgery. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 18-24.
17. Роль мужского фактора в реализации повторных ранних репродуктивных потерь / Е.И. Лебедева, С.Д. Яворская, А.И. Неймарк [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 96-104.
The role of the male factor in the implementation of repeated early reproductive losses / E.I. Lebedeva, S.D. Yavorskaya, A.I. Neimark [et al.] // Problems of Reproduction. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 96-104.
18. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians / P. Póvoa, L. Coelho, F. Dal-Pizzol [et al.] // Intensive Care Med. – 2023. – Vol. 49, № 2. – P. 142-153.
19. Мошкин А.В. Чувствительность и специфичность как клинические индикаторы качества лабораторных исследований // Лабораторная служба. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 5-6.
Moshkin A.V. Sensitivity and specificity as clinical indicators of the quality of laboratory tests // Laboratory Service. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 5-6.
20. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Способ прогнозирования исходов ВРТ // Патент России № 2797507. – 2023. – Бюл. № 16.
Sosnin D.Yu., Galkovich K. R. Method for predicting the outcomes of ART // Russian Patent № 2797507. – 2023. – Bull. № 16.

Вклад авторов:

Соснин Д.Ю. – разработка концепции и дизайна, выполнение лабораторных исследований, формулировка выводов, редактирование рукописи;

Галькович К.Р. – подбор пациентов, интерпретация и клинический анализ результатов, медико-статистический анализ результатов, написание текста статьи, подготовка рисунков и таблиц.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Sosnin D.Yu. – concept and design development, laboratory research, formulation of conclusions, manuscript editing;

Galkovich K.R. – selection of patients, interpretation and clinical analysis of results, medical and statistical analysis of results, writing the text of the article, preparing figures and tables.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.03.2024.

The article was accepted for publication 12.03.2024.