

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.699-07:616.69-008.-074

DOI 10.17816/pmj36328-37

СОДЕРЖАНИЕ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОТАКСИЧЕСКОГО ФАКТОРА В НОРМАЛЬНОЙ СПЕРМЕ И В ОБРАЗЦАХ ЭЯКУЛЯТА С ПОНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

Д.Ю. Соснин^{1}, К.Р. Галькович²*

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²ООО «МедГарант», г. Пермь, Россия

MONOCYTE CHEMOTACTIC FACTOR CONTENT IN NORMAL SPERM AND IN SAMPLES OF EJACULATE WITH DIMINISHED FERTILITY

D.Yu. Sosnin^{1}, K.R. Galkovich²*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ltd Company "MedGarant", Perm, Russian Federation

Цель. Изучить динамику содержания моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1) в эякуляте здоровых мужчин и мужчин со снижением концентрации сперматозоидов.

Материалы и методы. Обследованы 64 мужчины. Основная группа – 16 пациентов с азооспермией. Группа сравнения – 24 пациента с олигозооспермией (концентрация сперматозоидов ниже 15 млн/мл). Контрольная группа была представлена образцами эякулята 24 здоровых мужчин, характеризовавшихся нормальными параметрами. Концентрацию MCP-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «MCP-1-ИФА-БЕСТ» (А 8784) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты. Средняя концентрация MCP-1 в образцах неразведенной семенной плазмы составила $2242,8 \pm 672,0$ пг/мл, в сыворотке крови содержание MCP-1 было в 18,9 раза ниже и составило $118,8 \pm 22,9$ пг/мл. Не обнаружено достоверных различий при сравнении средних значений MCP-1 в эякуляте у обследованных из разных групп; отсутствует статистически значимая разница также между показателями в группах MCP-1 в сыворотке крови.

Выводы. Семенная плазма мужчин характеризуется необычно высоким содержанием MCP-1, превосходящим более чем в 10 раз концентрацию этого белка в сыворотке крови. Высокая концентрация MCP-1 в сперме и отсутствие ее зависимости от концентрации этого белка в сыворотке крови указыва-

© Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., 2019

тел.: +7 (342) 233 20 37

e-mail sosnin_dm@mail.ru

[Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования; Галькович К.Р. – врач-уролог].

ет на местную продукцию указанного протеина в семенную плазму органами репродуктивной системы мужчин. Необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения конкретной локализации мест выработки данного белка в органах мужской половой системы и изучения его вероятной роли в процессах репродукции в мужском и женском организмах.

Ключевые слова. Моноцитарный хемотаксический фактор, моноцитарный хемотаксический протеин-1, MCP-1, СС-хемокин, моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор, семенная плазма, сперма, мужское бесплодие, эякулят, бесплодный брак.

Aim. To study the dynamics of monocyte chemotactic factor (MCP-1) content in the ejaculate of healthy men and men with diminished spermatozoid concentration.

Material and methods. Sixty-four men were examined. The main group included 16 patients with azoospermia. The comparison group – 24 patients with oligozoospermia (spermatozoid concentration lower than 15 mln/ml). The control group was presented by ejaculate samples of 24 healthy men, characterized by normal parameters. The MCP-1 concentration was determined with the method of solid phase enzyme immunoassay using the assay kit “MCP-1-EIA-BEST” (A8784) (CJSC Vector-Best, Russia).

Results. The mean MCP-1 concentration in the samples of undiluted seminal plasma was 2242.8 ± 672.0 pg/ml versus the blood serum, where MCP-1 content was 18.9 times lower and was 118.8 ± 22.9 pg/ml. No reliable differences were revealed when comparing the mean values of MCP-1 in the studied groups in ejaculates; there were also no statistically significant difference between the indices in MCP-1 groups in the blood serum.

Conclusions. Male seminal plasma is characterized by unusually high MCP-1 content, exceeding more than tenfold the concentration of this protein in the blood serum. High MCP-1 concentration in sperm and the absence of its dependence on the concentration of this protein in blood serum indicates local production of this protein into the seminal plasma by male reproductive organs. Further studies are needed to find out a concrete localization of the sites of production of this protein in male genital organs and to study its probable role in reproductive processes in male and female organisms.

Key words. Monocyte chemotactic factor, monocyte chemotactic protein-1, MCP-1, CC-chemokine, monocyte chemotactic and activating factor, seminal plasma, sperm, male infertility, ejaculate, infertile marriage.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из задач «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» является укрепление репродуктивного здоровья населения, укрепление института семьи [1, 8, 10]. Наиболее эффективное направление профилактики заболеваемости репродуктивной сферы у мужчин – выявление и устранение возможности воздействия на человека факторов окружающей и производственной среды, формирование здорового образа жизни [8, 9, 12]. Однако не менее важна и вторичная профилактика – раннее выявление и лечение начальных стадий бесплодия и предше-

ствующим ему состояний [10, 12]. С этих позиций представляет интерес исследование индивидуальных белков семенной плазмы, выявление корреляционной связи их содержания с концентрацией, подвижностью и морфологическими особенностями сперматозоидов.

В настоящее время публикуются результаты определения белковых компонентов эякулята, в том числе интерлейкинов, ранее исследованных в сыворотке крови [2–4]. Одним из таких белков является моноцитарный хемотаксический фактор (MCP-1) – представитель суперсемейства небольших секретрируемых протеинов – хемотаксических цитокинов (хемокинов) [5]. Функционально дан-

ная группа белков выступает в роли межклеточных мессенжеров, осуществляющих контроль миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет. Хемокины являются важными медиаторами во многих патологических процессах, таких как аллергическая реакция, хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, злокачественный рост и развитие гемопоэтических клеток.

В литературе используются различные синонимы и обозначения MCP-1: моноцитарный хемотаксический протеин-1, CС-хемокин, моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор, monocyte chemoattractant protein 1, CCL2 (C-C motif ligand 2), C-C motif chemokine ligand 2, MCAF, GDCF-2, HC11, HSMCR30, MCAF, MCP-1, MCP1, SCYA2, SMC-CF и др. Зрелый человеческий белок MCP-1 состоит из 76 аминокислот, экспрессируется преимущественно макрофагами в ответ на воздействие широкого спектра цитокинов (IL-6, TNF-α, IL-1β и др.). Но при стимуляции может продуцироваться и другими клетками: фибробластами, эндотелиальными клетками или клетками различных типов опухолей [5]. Данный белок широко изучается при различных нозологиях, в патогенезе которых отмечена инфильтрация мононуклеарных клеток.

Среди большого количества публикаций мы можем встретить работы, отражающие разнонаправленные и порой противоречивые результаты исследования MCP-1 в эякуляте мужчин с заболеваниями органов репродуктивного тракта [14, 15, 17, 18, 20, 23]. В большинстве исследований проводилось

определение уровня MCP-1 лишь в одной биологической жидкости – эякуляте; и только в единственной публикации нами обнаружены результаты сравнительного исследования данного белка в сперме и сыворотке крови [17].

Таким образом, имеется дефицит печатных работ, посвященных сравнительному анализу содержания MCP-1 в эякуляте и сыворотке крови. Представляется интересным дальнейшее исследование указанного протеина в сперме, в том числе при мужском бесплодии.

Цель исследования – изучить содержание MCP-1 в сыворотке крови и семенной плазме здоровых мужчин и мужчин со снижением концентрации сперматозоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль» выполнено с соблюдением принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения (версия 2008 г.). Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование включены мужчины ($n = 64$) репродуктивного возраста, обратившиеся в медицинские учреждения г. Перми по поводу диагностики и лечения бесплодного брака. Все обследуемые предоставили письменное информированное согласие на использование остатков биома-

териала для настоящего клинико-лабораторного исследования.

Критериями исключения являлась повышенная вязкость эякулята (более 5 мм по тесту отрыва нити) и признаки воспаления, в частности выявление лейкоцитов в препаратах эякулята более 1 в поле зрения [7].

Анализ эякулята выполняли в соответствии с рекомендациям Всемирной организации здравоохранения с использованием анализатора эякулята спермы MES SQA-V (MES, Израиль) [11, 24]. Микроскопический анализ препаратов эякулята осуществляли после окраски по Май-Грюнвальд – Гимза (Романовскому – Гимза) методом световой

микроскопии на микроскопе МТ8500 (Meiji Techno, Япония) при увеличении $\times 1000$.

Все мужчины по результатам исследования эякулята были разделены на три группы (табл. 1). Основную группу (группа 1) составили 16 пациентов с отсутствием сперматозоидов (азооспермией). Группа сравнения (группа 2) включала 24 пациента с олигозооспермией (концентрация сперматозоидов ниже 15 млн/мл). В контрольную группу (группу 3) вошли 24 здоровых мужчины с образцами эякулята, характеризовавшимися нормальными параметрами [24]. Группы были сопоставимы по возрасту.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Характеристика пациентов	Основная группа (n = 16)	Группа сравнения (n = 24)	Контрольная группа (n = 24)
Возраст обследованных, годы	$39,8 \pm 4,3$ 38,5 (36,5; 45)	$39,3 \pm 6,7$ 38 (34; 44)	$36,7 \pm 6,6$ 37 (30;41;50000)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	0 0 (0; 0)	$8,8 \pm 3,2$ 9 (5,5; 11,5)	$67,9 \pm 32,1$ 57,5 (37,5; 100,5)
Содержание сперматозоидов в эякуляте, млн/эякулят	0 0 (0; 0)	4,2–13,1 $40,6 \pm 19,2$ 39 (25;55,6)	31,4–127,6 $319,9 \pm 113$ 302,5 (258,5; 387,5)
	0	4,9–19,3	81,5–523,8

Примечание. Здесь и в табл. 2 в числителе – среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе – медиана и интерквартильный диапазон (Ме и 25%-ный; 75%-ный квартиль), под дробью минимальные и максимальные результаты.

Исследовались образцы семенной плазмы и сыворотки крови, оставшиеся в клинико-диагностической лаборатории после выполнения всех запланированных исследований. Семенную плазму и сыворотку крови отделяли путем центрифугирования на центрифуге при 3000 об/мин в течение

15–20 минут. Аликвоты биологического материала переносили в пробирки типа Эппендорф и хранили до исследования при температуре -40°C .

Концентрацию МСР-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов

«MCP-1-ИФА-БЕСТ» (А 8784) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб измеряли на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 4300[®] (Chromate) (Awarenes, USA). Правильность определения концентрации MCP-1 контролировали по результатам измерения внутреннего стандарта, значения которого составили 710,4 и 796,6 пг/мл при диапазоне допустимых значений 638–862 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoftInc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), а также медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75-й перцентили). С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали распределение результатов внутри выборки и на основании полученных результатов для дальнейшей статистической обработки использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения концентрации MCP-1 в парных образцах сыворотки крови и слюны использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли H -критерий Краскелла – Уоллиса. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости, равную 0,05 или меньше.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных MCP-1 был обнаружен в сыворотке крови и во всех образцах семенной плазмы. В семенной плазме определялось достоверно более высокое содержание MCP-1 в сравнении с сывороткой крови ($p = 0,000000$). Его средняя концентрация в образцах неразведенной семенной плазмы составила $2242,8 \pm 672,0$ (медиана – 2295,3; интерквартильный диапазон – 1876,2; 2737,9 пг/мл), что в 18,9 раза превышало содержание MCP-1 в сыворотке крови – $118,8 \pm 22,9$ пг/мл (медиана – 116,8; интерквартильный диапазон – 100,8; 138,4 пг/мл) ($p = 0,000000$). Во всех исследованных неразбавленных образцах эякулята концентрация MCP-1 превысила 2000 пг/мл (рис. 1).

Различия между средними значениями уровня MCP-1 в семенной плазме и сыворотке крови в основной группе составили 13,7 раза ($p = 0,000438$), в группе сравнения – 15,98 раза ($p = 0,000018$), а в контрольной группе – 18,82 раза ($p = 0,000018$) (табл. 1).

При сравнении концентрации MCP-1 между группами не обнаружено достоверных различий ни для сыворотки крови ($p = 0,2696$), ни для семенной плазмы ($p = 0,3533$). Результаты исследований и попарных сравнений между группами представлены в табл. 2.

Анализ корреляционных зависимостей между содержанием MCP-1 в сыворотке крови и семенной плазме не выявил достоверных различий ни в целом для всех образцов ($R = 0,038668$), ни внутри групп (см. табл. 2). График линейной регрессии описывался уравнением (рис. 2)

$$\text{MCP-1 (семенная плазма), пг/мл} = 1913,0 + 2,7756 \cdot \text{MCP-1 (сыворотка крови), пг/мл}$$

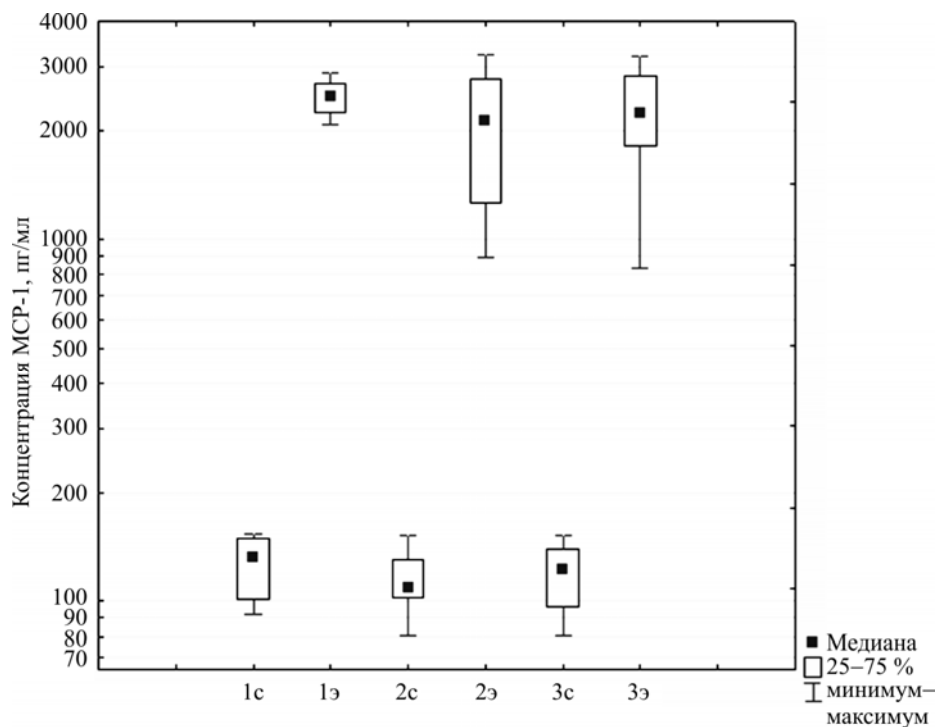


Рис. 1. Содержание моноцитарного хемотаксического фактора в сыворотке крови (с) и семенной плазме эякулята (э) обследованных: 1 – основная группа; 2 – группа сравнения; 3 – контрольная группа

Таблица 2

Концентрация моноцитарного хемотаксического фактора, пг/мл, в сыворотке крови и семенной плазме обследованных

Параметр	Основная группа (n = 16)	Группа сравнения (n = 24)	Контрольная группа (n = 24)	H-критерий Краскелла – Уоллиса
Сыворотка крови	$126,0 \pm 23,9$	$113,4 \pm 20,2$	$119,5 \pm 24,1$	$H = 2,621755$ ($p = 0,2696$) $p_{1-2} = 0,316322$ $p_{1-3} = 0,969370$ $p_{2-3} = 1,000000$
	131,9 (101,6; 149,4)	108,9 (102,0; 130,5)	122,6 (96,4; 139,9)	
	92,5–154,3	80,5–152,9	80,3–152,2	
Семенная плазма	$2478,1 \pm 267,6$	$2087,7 \pm 789,7$	$2241,1 \pm 709,4$	$H = 2,080769$ ($p = 0,3533$) $p_{1-2} = 0,447721$ $p_{1-3} = 1,000000$ $p_{2-3} = 1,000000$
	2482,9 (2239,9; 2689,8)	2126,6 (1270,2; 2780,1)	2232,6 (1813,4; 2825,8)	
	2068,0–2869,5	897,9–3228,3	834,4–3213,5	
Критерий Спирмена	$R = 0,297059$	$R = 0,056522$	$R = -0,017391$	–
Критерий Вилкоксона	$p = 0,000438$	$p = 0,000018$	$p = 0,000018$	–

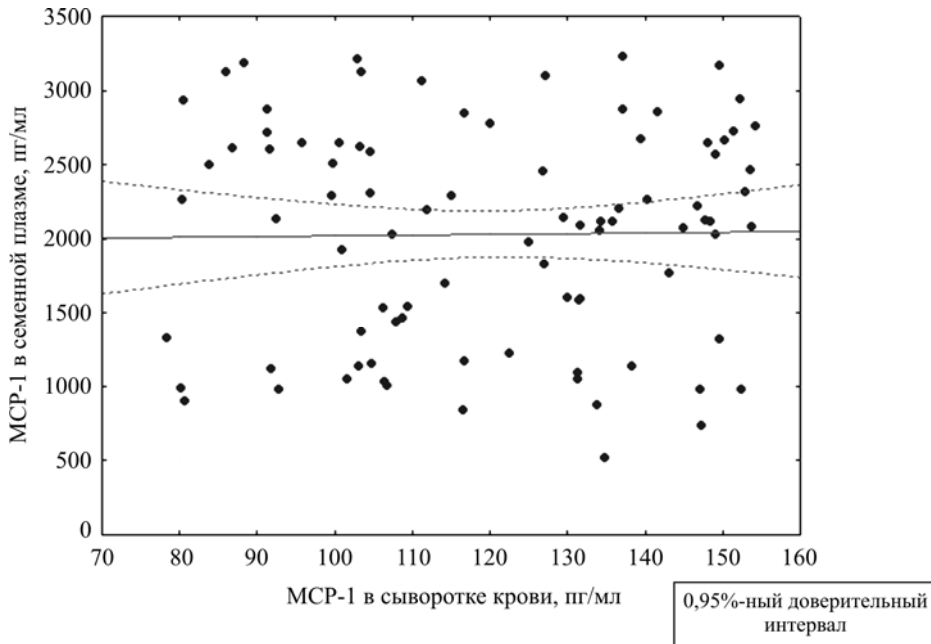


Рис. 2. Содержание моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1) в сыворотке крови и семенной плазме обследованных

Выявляемые нами закономерности согласуются с результатами данных литературы [17]. MCP-1, обнаруживаемый в биологических жидкостях человеческого организма, может иметь различное происхождение. В ряд биологических жидкостей указанный протеин может поступать из сыворотки крови в процессе экссудации. Однако полученные результаты не позволяют считать данный механизм основным источником MCP-1 семенной плазмы. Вероятно, в эякулят данный белок активно продуцируется органами мужской репродуктивной системы, а не проникает из крови пассивно в результате диффузии по градиенту концентрации. На это указывает намного более высокий, в сравнении с кровью, уровень MCP-1 в семенной плазме. Кроме того, данный факт подтверждается отсутствием корреляции содержа-

ния этого белка между семенной плазмой и сывороткой крови.

Известно, что хемокины вызывают хемотаксис чувствительных к ним клеток. Одна группа хемокинов (например интерлейкин-8) является провоспалительными цитокинами и стимулирует миграцию иммунных клеток к месту инфицирования. Другая группа функционирует в нормальном гомеостазе и контролирует миграцию клеток в процессе жизнедеятельности и развития тканей организма в норме [5].

Как хемотаксический агент для макрофагов и дендритных клеток MCP-1 в повышенной концентрации во влагалище и в шейке матки заставляет мигрировать эти клетки в слизистые, тем самым обеспечивая первую линию защиты от различных патогенных факторов [21, 22]. Попадает указанный белок

туда, в частности, в составе спермы. Известно, что различные компоненты эякулята способны влиять на местный иммунный ответ в различных отделах уrogenитального тракта женщин [6, 16, 19, 22]. По нашему мнению, МСР-1 эякулята принимает участие в формировании местного иммунитета в женской половой системе, в том числе в преддверии оплодотворения. Вероятным местом, где вырабатывается МСР-1 в мужском репродуктивном тракте, может являться либо предстательная железа, либо семенные пузырьки – органы, секреты которых составляют значительную долю объема эякулята.

Выводы

1. Семенная плазма мужчин характеризуется необыкновенно высоким содержанием МСР-1, превосходящим более чем в 10 раз концентрацию этого белка в сыворотке крови.

2. Необычно высокий уровень МСР-1 в семенной плазме следует учитывать при планировании исследований и при необходимости выполнять предварительное разведение семенной плазмы.

3. Высокая концентрация МСР-1 в семенной плазме и отсутствие ее зависимости от концентрации этого белка в сыворотке крови указывает на местную продукцию указанного протеина в семенную плазму органами мужского репродуктивного тракта.

4. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения конкретной локализации мест выработки данного белка в органах, участвующих в продукции эякулята, а также изучения его вероятной роли в процессах репродукции в мужском и женском организмах.

Библиографический список

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Пер. с англ. под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. М.: МИА 2005; 554.

2. Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии. Пермский медицинский журнал 2012; 29 (6): 58–63.

3. Галькович К.Р., Кривцов А.В., Соснин Д.Ю. Интерлейкин-4 и прокальцитонин в эякуляте мужчин с нарушением фертильности. Лабораторная служба 2019; 8 (1): 20.

4. 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: 33–35.

5. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. Пермский медицинский журнал 2018; 35(3): 99–105.

6. Маякова В.Б. Местный иммунный ответ нейтрофилов цервикальной слизи женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела уrogenитального тракта при воздействии различными фракциями спермы здоровых мужчин. Пермский медицинский журнал 2014; 31(6): 45–51.

7. Морозова И.И., Романова Л.А., Соснин Д.Ю. Общеклинические (химико-микроскопические) исследования. Клиническая лабораторная диагностика. Т. 1. Под ред. профессора В.В. Долгова. М.: Лабдиаг 2017; 204–295.

8. Никифоров О.А., Ломейко Е.А., Ломако С.В., Лавыш И.А. Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин. Запорожский медицинский журнал 2014; 4 (85): 69–76.
9. Носова Г.Г., Федорцева Ю.В., Морев В.В., Корнеев И.А. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в центр вспомогательных репродуктивных технологий. Урологические ведомости 2013; 3 (3): 121–125.
10. Радченко О.Р., Балабанова Л.А. Методологические подходы к организации работы по профилактике бесплодия среди мужского населения на региональном уровне. Фундаментальные исследования 2011; 11–2: 354–357.
11. Соснин Д.Ю., Ненашева О.Ю., Галькович К.Р. Использование анализатора эякулята для исследования спермограммы. Лаборатория 2018; 1: 52–53.
12. Чальый М.Е., Ахвледзиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология 2017; 2 – S2: 4–19.
13. Dosselli R., Grassl J., den Boer SPA, Kratz M., Moran J.M., Boomsma J.J., Baer B. Protein-level interactions as mediators of sexual conflict in mol cell proteomics 2019; 18 (suppl. 1): S34–S45.
14. Gianella S., Smith D.M., Daar E.S., Dube M.P., Vanpouille C., Haubrich R.H., Morris S.R. Genital cytomegalovirus replication predicts syphilis acquisition among HIV-1 infected men who have sex with men. PLoS One 2015; 10(6): e0130410.
15. Kasperczyk A., Dobrakowski M., Czuba Z.P., Kapka-Skrzypczak L., Kasperczyk S. Environmental exposure to zinc and copper influences sperm quality in fertile males. Ann Agric Environ Med 2016; 23 (1): 138–143.
16. Ota K., Jaiswal M.K., Ramu S., Jeyendran R., Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A., Beaman K.D. Expression of a2 vacuolar ATPase in spermatozoa is associated with semen quality and chemokine-cytokine profiles in infertile men. PLoS One 2013; 8 (7): e70470.
17. Pilatz A., Hudemann C., Wolf J., Halefeld I., Paradowska-Dogan A., Schuppe H.C., 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.
18. Pillay T., Sobia P., Oliver A. J., Narain K., Liebenberg L. G., Ngcapu S., Mblongo M., Passmore J., Baxter C., Archary D. Semen IgM, IgG1, and IgG3 differentially associate with pro-inflammatory cytokines in HIV-infected men. Front Immunol 2019; 9: 3141.
19. Rametse C.L., Adefuye A.O., Oliver A.J., Curru L., Gamieldeen H., Burgers W.A., Levis D.A., Williamson A.L., Katz A.A., Passmore J. Inflammatory cytokine profiles of semen influence cytokine responses of cervicovaginal epithelial cells. Front Immunol 2018; 9: 2721.
20. Saraswat M., Joenwäärä S., Jain T., Tomar A.K., Sinha A., Singh S., Yadav S., Renkonen R. Human spermatozoa quantitative proteomic signature classifies normo- and asthenozoospermia. Mol Cell Proteomics 2016; 16 (1): 57–72.

21. *Sharkey D.J., Macpherson A.M., Tremellen K.P., Mottershead D.G., Gilchrist R.B., Robertson S.A.* TGF- β mediates proinflammatory seminal fluid signaling in human cervical epithelial cell. *J Immunol* 2012; 189 (2): 1024–1035.
22. *Sharkey D.J., Macpherson A.M., Tremellen K.P., Robertson S.A.* Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells. *Mol Hum Reprod* 2007; 13 (7): 491–501.
23. *Shimoya K., Matsuzaki N., Ida N., Okada T., Taniguchi T., Sawai K., Itoh S., Ohasbi K., Saji F., Tanizawa O.* Detection of monocyte chemotactic and activating factor (MCAF) and interleukin (IL)-6 in human seminal plasma and effect of leukospermia on these cytokine levels. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34 (5): 311–316.
24. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed., available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1.

Материал поступил в редакцию 27.03.2019