



Научно-практический  
ежеквартальный  
рецензируемый журнал

ISSN 2712-9330 (Online)

**№1 • 2021**

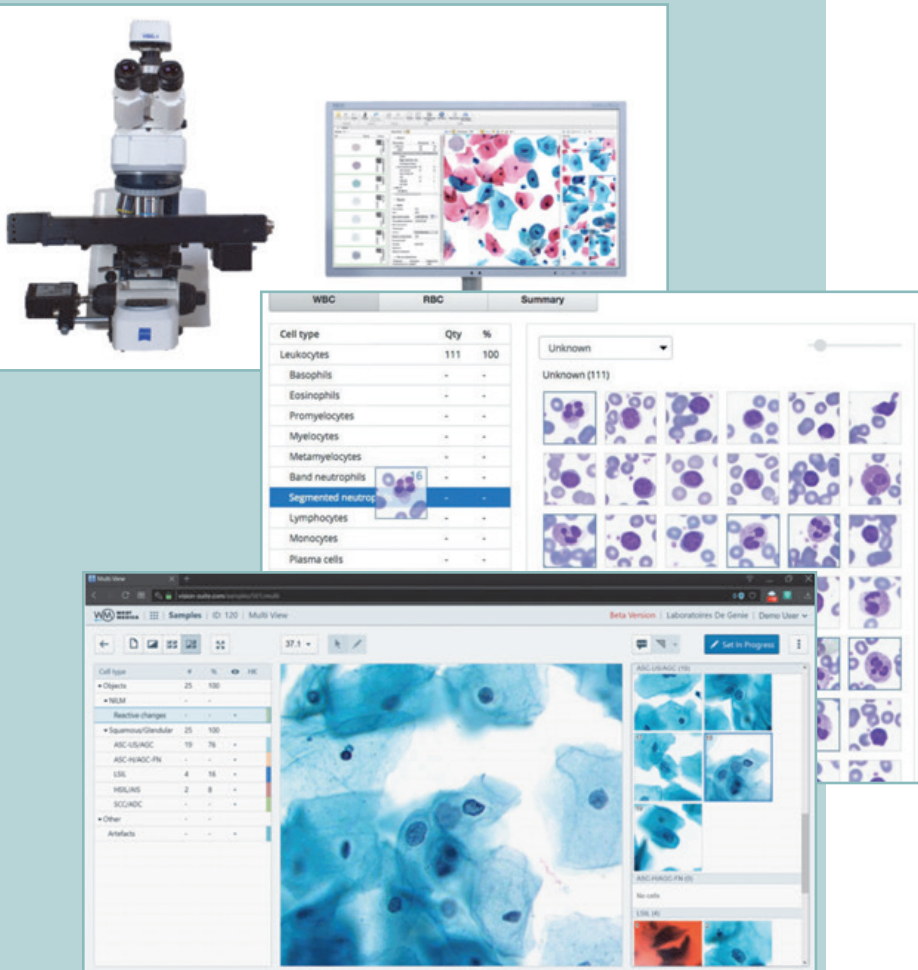
(001)

Том 1

# Лабораторная и клиническая медицина. Фармация

**Laboratory  
and Clinical  
Medicine.  
Pharmacy**

**40** Оригинальные статьи  
Применение искусственных нейронных сетей  
в клинической лабораторной диагностике



**8** Редакционная  
статья  
Влияние вируса  
SARS-CoV-2 на  
мужское бесплодие

**14** Экономика  
и менеджмент  
в медицине  
и фармации  
Анализ управленче-  
ских рисков при орга-  
низации медицинского  
обеспечения сотруд-  
ников предприятий  
в условиях неблаго-  
приятной эпидемиче-  
ской обстановки в  
России и Германии  
(2020 – 2021 гг.)

**29** Оригинальные  
статьи  
Концентрация  
интерлейкина-6  
и интерлейкина-8 в  
семенной плазме при  
вискозипатии эякулята

**52** Реферативные  
обзоры  
Ренальные осложне-  
ния коронавирусной  
инфекции COVID-19:  
механизмы  
и биомаркеры

Журнал Международной Школы Цитологии  
и Медицинской Школы Инноваций

**IMS**  
INNOVATORY MEDICAL SCHOOL

Международная Школа Цитологии  
International Cytology School





## МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА ЦИТОЛОГИИ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА ИННОВАЦИЙ

– образовательно-коммуникативная площадка для широкого круга специалистов: врачей и биологов КДЛ, цитологов; урологов-андрологов, гинекологов, дерматовенерологов, репродуктологов, а также студентов и ординаторов профильных медицинских учреждений

Миссия – формирование профессиональной личности специалиста на лучших практиках отечественного и зарубежного наследия с использованием преемственности поколений и стремления к инновациям.

### Эксклюзив в России

- Анализ спермы человека №1 в России
- Цитология Осадка Эякулята – инновационное направление мировой цитоморфологии
- Международные онлайн-воркшопы с участием ведущих мировых экспертов-цитопатологов
- Льготное обучение активных слушателей и начинающих цитологов
- Номинации и премии
- Обзоры англоязычных тематических журналов
- Зарубежные стажировки на лучших клинических базах Германии и Израиля
- Индивидуальное обучение по удобному графику (очное и дистанционное)

### Для медицинских специалистов России и стран СНГ

- Более 40 авторских дополнительных образовательных программ повышения квалификации врачей и среднего медицинского персонала, аккредитованных в НМО
- Первичная переподготовка
- Очная, дистанционная, электронная реализация
- Выездные курсы
- Документ о повышении квалификации установленного образца
- Диплом международного образца

Тел.: +7 499 398-20-97; +7 916 747-36-61

<https://www.ssc-school.com>

E-mail: [icsschool.2019@gmail.com](mailto:icsschool.2019@gmail.com); [lifendquality@gmail.com](mailto:lifendquality@gmail.com)

Адрес юридический: 111674, Россия, Москва, Защитников  
Москвы пр-кт., 14, оф.145

Адрес почтовый: 129074, Россия, Москва, Шереметьевская  
ул., 85, стр.5





# Лабораторная и клиническая медицина. Фармация

## Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy

Журнал Международной Школы Цитологии  
и Медицинской Школы Инноваций  
Journal of the International Cytology School and Innovatory Medical School



Сайт журнала: <https://lcmpub.com>

### Цели и задачи

Журнал посвящен трем направлениям медицинских наук – лабораторной, клинической медицине и фармации.

**Главная цель журнала** – формирование профессиональной личности медицинского специалиста на лучших практиках отечественного и зарубежного наследия, используя преемственность поколений и стремление к инновациям.

Журнал адресован широкой врачебной аудитории – специалистам клинической лабораторной диагностики, в том числе цитологам, гистологам, патоморфологам, врачам клинических специальностей, организаторам здравоохранения и фармацевтического дела, специалистам промышленной фармации, клиническим фармакологам и провизорам, а также аспирантам, студентам медицинских специальностей профильных Вузов.

**Основная задача журнала** – реализовать научно-практическую и образовательную платформу для междисциплинарного взаимодействия специалистов медицинских наук.



Требования к оформлению статей: <https://lcmpub.com/ru/ozhurnale/pravila-dlya-avtorov>

### Aims and Scope

With articles offering an excellent balance between three areas of medical sciences - laboratory, clinical medicine and pharmacy through the prism of conventional and innovation laboratory diagnostics, modern drugs and clinical medicine, *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy* fosters the understanding the pathogenetic mechanisms behind diseases and facilitates the translation of frontline research in to clinical practice.

As the official journal of the International Cytology School&Innovatory Medical School, it evaluates a new and existing approaches of scientific advances as well as their clinical correlation. Original papers, review articles, novel insight from clinical practice, letters to the editors and others cover topics from cross-disciplinary medical team with presenting a perfect reference for practical use.

# Лабораторная и клиническая медицина. Фармация

2021. Том 1, № 1 (1)



Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ж. Ю. Сапожкова, к.м.н., магистр лингвистики,  
старший преподаватель

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

К. Т. Касоян, к.м.н., доцент.  
Т. А. Олейникова, к.ф.н., доцент

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Г. А. Милованова

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

О. Н. Будадин, д.т.н.

## ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДСОВЕТА

О.И. Пацап, к.м.н.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Волкер Шнайдер, MD, PhD  
Wong Twee Juat, MD, PhD, профессор  
А. В. Асатурова, д.м.н.  
И. И. Бобынцев, д.м.н., профессор  
И. В. Василевская, к.м.н.  
С. В. Гамаюнов, к.м.н.  
Д. А. Давыдова, к.м.н.  
Н. Б. Дремова, д.ф.н., профессор  
А. В. Ершов, д.м.н., профессор  
О. Ю. Иванова, д.м.н., доцент  
А. А. Киреев, к.м.н.  
В. Г. Кравцов, к.м.н.  
Е. С. Малышева, к.м.н., ассистент  
Г. С. Маль, д.м.н., профессор  
Мари Салин, магистр  
Ю. Н. Маслов, д.м.н., профессор  
С. В. Мионов, к.м.н.  
А. И. Овод, д.ф.н., профессор  
Д. Ю. Соснин, д.м.н., профессор  
Д. Х. Шакирова, д.ф.н., профессор  
В. К. Шорманов, д.ф.н., профессор

## УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО Компания Л энд К

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «Спектр»  
119048, Москва, ул. Усачева, д. 35, стр. 1  
Тел.: (495) 514 76 50, 8 (916) 676 12 38  
Http://www.idspektr.ru. E-mail: info@idspektr.ru

## ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ИЗДАТЕЛЬСТВО

Тел. (495) 514 26 34. E-mail: zakaz@idspektr.ru

## РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Тел. +7 (495) 514 76 50. E-mail: info@idspektr.ru

## ПРИЕМ СТАТЕЙ И ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Тел.: +7 (985) 305 80 27; +7 (495) 514 76 50  
E-mail: lcmp-red@mail.ru

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

119048, Москва, ул. Усачева, д. 35, стр. 1  
Тел.: +7 (985) 305 80 27; +7 (495) 514 76 50  
Https://lcmpub.com  
E-mail: lcmp-red@mail.ru, info@idspektr.ru

Журнал «Лабораторная и клиническая медицина. Фармация» зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), регистрационный номер ЭЛ № ФС77-80597 от 15 марта 2021 г.

Верстка: Евсейчев А. И., Смольянина Н. И.  
Корректор Евсейчев А. И. Сдано в набор 20.06.2021 г.  
Подписано в печать 00.08.2021 г. Формат 60x88 1/8.  
Усл. печ. л. 0.00. Уч. изд. л. 0.0.

## СОДЕРЖАНИЕ

Приветственные слова	4
Редакционная статья	
<b>Сапожкова Ж. Ю.</b> Влияние вируса SARS- CoV-2 на мужское бесплодие	8
Экономика и менеджмент в медицине и фармации	
<b>Мионов С. В.</b> Анализ управленческих рисков при организации медицинского обеспечения сотрудников предприятий в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки в России и Германии (2020 – 2021 гг.)	14
<b>Раздорская И. М.</b> Кадровый менеджмент в контексте анализа типов личности сотрудников аптечной организации	22
Оригинальные статьи	
<b>Соснин Д. Ю., Галькович К. Р., Кривцов А. В.</b> Концентрация интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в семенной плазме при вискозитации эякулята	29
<b>Сапожков В. А., Будадин О. Н., Чурилова А. С., Фалков Б. Ф., Сапожкова Ж. Ю.</b> Применение искусственных нейронных сетей в клинической лабораторной диагностике	40
Реферативные обзоры	
<b>Вельков В. В.</b> Ренальные осложнения коронавирусной инфекции COVID-19: механизмы и биомаркеры	52
Обзорные статьи	
<b>Сапожкова Ж. Ю., Милованова Г. А., Пацап О. И.</b> Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры. Часть I	57

# Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy

2021, Vol. 1, No 1 (1)

Scientific and practical quarterly peer-reviewed journal

## CONTENTS

Welcome messages 4

### Editorial Article

**Sapozhkova Zh. Yu.**  
Viral Effect of SARS-Cov-2 on Male Infertility 8

### Economics and Management in Medicine and Pharmacy

**Mironov S. V.**  
Analysis of Management Risks in the Organization of Corporative Healthcare Systems in the Unfavorable Epidemic Situation in Russia and Germany (2020-2021) 14

**Razdorskaya I. M.**  
Personnel Management in Context of Analysing the Pharmacists' Personality Types 22

### Original Articles

**Sosnin D. Yu., Gal'kovich K. R., Krivtsov A. V.**  
The Concentration of Interleukin-6 and Interleukin-8 in Human Semen with High Viscosity 29

**Sapozhkov V. A., Budadin O. N., Churilova A. S., Falkov B. F., Sapozhkova Zh. Yu.**  
Application of Neural Networks in Medical Diagnostics 40

### Abstract Reviews

**Velkov V. V.**  
Renal Complications of COVID-19 Coronavirus Infection: Mechanisms and Biomarkers 52

### Review Articles

**Sapozhkova Zh. Yu., Milovanova G. A., Patsap O. I.**  
Laboratory Diagnostics of Male Infertility. Biomarkers. Part I. 57

#### EDITOR IN CHIEF

Zhanna Yu. Sapozhkova, MD, PhD, MSc,  
Senior Lecturer

#### DEPUTY EDITOR IN CHIEF:

Karine T. Kasoyan, MD, PhD, Assoc. Prof.  
Tatiana A. Oleinikova, MD, PhD in Pharm Sci,  
Assoc. Prof.

#### CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

Olga I. Patsap, MD, PhD

#### EXECUTIVE SECRETARY

Galina A. Milovanova

#### SCIENTIFIC EDITOR

Oleg N. Budadin, doctor of engineering

#### EDITORIAL BOARD:

Schneider Volker, MD, PhD  
Wong Twee Juat, MD, PhD, DSc, Prof.  
Aleksandra V. Asaturova, MD, PhD, DSc  
Igor I. Bobyntsev, MD, PhD, DSc, Prof.  
Irina V. Vasilevskaya, MD, PhD  
Sergey V. Gamayunov, MD, PhD  
Diana A. Davydova, MD, PhD  
Nina B. Dremova, MD, PhD, DSc in Pharm Sci, Prof.  
Anton V. Ershov, MD, PhD, Prof.  
Oxana Y. Ivanova, MD, PhD, DSc, Assoc. Prof.  
Andrey A. Kireev, MD, PhD  
Vladimir G. Kravtsov, MD, PhD, Assoc. Prof.  
Ekaterina S. Malyisheva, MD, PhD, assistant  
Galina S. Mal, MD, PhD, DSc, Prof.  
Marie Salin, MSc  
Yuriy N. Maslov, MD, PhD, DSc, Prof.  
Sergey V. Mironov, MD, PhD  
Alla I. Ovod, MD, PhD, DSc in Pharm Sci, Prof.  
Dmitry Yu. Sosnin, MD, PhD, DSc, Prof.  
Dilyara Ch. Shakirova, MD, PhD, DSc in Pharm  
Sci, Prof.  
Vladimir K. Shormanov, MD, PhD, DSc in Pharm  
Sci, Prof.

#### JOURNAL FOUNDER

LLC L&Q COMPANY

#### PUBLISHER

LLC Publishing house 'SPEKTR'  
35, bld 1, Usacheva Str., Moscow, 119048, Russia  
Phone: +7 (495) 514 76 50  
Http://www.idspektr.ru. E-mail: info@idspektr.ru

#### SUBSCRIPTION THROUGH THE PUBLISHER

Tel. +7 (495) 514 26 34. E-mail: zakaz@idspektr.ru

#### ADVERTISING PLACEMENT

Tel. +7 (495) 514 76 50. E-mail: info@idspektr.ru

#### ADMISSION OF ARTICLES AND GENERAL QUESTIONS

Tel. : +7 (985) 305 80 27; +7 (495) 514 76 50  
E-mail: lcmp-red@mail.ru

#### EDITORIAL ADDRESS:

35, bld 1, Usacheva Str., Moscow, 119048, Russia  
Phone: +7 (985) 305 80 27; +7 (495) 514 76 50  
Https://lcmpub.com  
E-mail: lcmp-red@mail.ru, info@idspektr.ru

Journal Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor), registration number ЭЛ No. ФС77-80597 dated March 15, 2021.



### Дорогие коллеги, партнеры, друзья!

Перед Вами пилотный номер ежеквартального рецензируемого научно-практического образовательного журнала Лабораторная и клиническая медицина. Фармация (далее, ЛКМФ). Почему такое название? Журнал посвящен трем основным медицинским наукам: медико-биологическим (лабораторной медицине/диагностике), клинической медицине (лечению) и фармации (лекарствам). Симбиоз этих направлений, как ничто иное, полноценно представляет концепцию сохранения здоровья человека.

15 марта 2021 года – точка отсчета в летоисчислении и начало истории – журнал вошел в реестр зарегистрированных СМИ Федеральной Службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) под номером Эл № ФС77-80597.

Учредитель ЛКМФ – образовательное подразделение ООО Компания Лайф энд Кволити (Компания) (лицензия №040059 от 7 мая 2019 г, «Дополнительное профессиональное образование»). Два года назад, 7 мая 2021 г. появился первый бренд Компании – Международная Школа Цитологии. В связи с расширением направ-

лений деятельности, в октябре 2021 г произошел ко-брендинг проекта. Сегодня Компания представлена Международной Школой Цитологии и Медицинской Школой Инноваций. Именно под эгидой этих двух Школ журнал начал свою работу.

Журнал ЛКМФ – это онлайн-формат (печатная версия по запросу), возможность публикаций на русском и английском языках, территория распространения – Россия и зарубежные страны.

Редакционный Совет 2021 года представлен 26 профессионалами: 13 докторами и 10 кандидатами медицинских и фармацевтических наук, лауреатами премии Правительства, 2 магистрами, 10 профессорами, 3 доцентами, ассистентом и старшим преподавателем. Глубокоуважаемый состав Совета представляет ведущие образовательные, научные и медицинские организации 5 городов России, 4-х стран мира. Их имена можно увидеть на сайте [www.lcmprub.com](http://www.lcmprub.com) и второй странице журнала.

Позвольте адресовать отдельные слова благодарности заместителю главного редактора журнала – к.ф.н., Татьяне Анатольевне ОЛЕЙНИКОВОЙ (ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ), а также председателю редакционного совета – к.м.н., Ольге Игоревне ПАЦАП (ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России) – за поддержание идеологии создания проекта журнала и помощь в организации команды профессионалов с такой широкой географией.

Искренняя благодарность главному редактору издательского дома «Спектр» Петру Евгеньевичу КЛЕЙЗЕРУ и всему составу Совета – за проявленный интерес к новому журналу и желание работать вместе.

Первый выпуск ЛКМФ представлен самыми актуальными работами, появление которых в Сети несомненно вызовет интерес целевой аудитории. Благодарим авторов и рецензентов за приложенные усилия и доверие к новому СМИ.

Рубрикатор ЛКМФ отражает широту возможных публикаций, который может быть выборочным из выпуска в выпуск, но всегда традиционным: Редакционная статья, Вестник Журнала, Реферативные обзоры, Оригинальные статьи, Обзорные статьи, История Медицины и Фармации, Клинический случай, Клинические лекции, Экономика и Менеджмент в медицине и фармации, Новый взгляд из клинической и фармацевтической практики и Критический обзор.

Появление журнала совпало с непростым для человечества временем – пандемией COVID-19. Трудные времена порой помогают обнажить и реализовать планы, которые когда-то откладывались на потом. Так и получилось с идеей создания ЛКМФ. В чрезвычайных условиях изоляции спасала мир лишь информация. Всякая и отовсюду. С телевидения, радио, из Сети. А научно-практический текст актуальных журнальных публикаций навсегда вошел в историю как «сильнейшее антивирусное».

Работа над созданием имиджа сетевого издания ЛКМФ – это лучшие инвестиции результатов науки и практики в биографию и историю медицинских наук. Это настоящее достояние и бесконечный ресурс. Коллектив журнала сделает все, чтобы каждая публикация была неповторимой, запоминающейся и цитируемой.

Искренне ваша,  
Главный редактор журнала ЛКМФ

Сапожкова Жанна Юрьевна



### Дорогие читатели!

Перед вами первый номер нового научно-практического ежеквартального рецензируемого журнала «Лабораторная и клиническая медицина. Фармация».

На сегодняшний день клиническая лабораторная диагностика и фармация являются активно развивающимися специальностями. Данному факту способствует развитие и активное внедрение молекулярной биологии и генетики в новые диагностические и лечебные подходы, требующих от специалистов получения новых фундаментальных и практических знаний.

В нашем журнале будут публиковаться результаты оригинальных исследований, направленных на повышение качества клинической лабораторной диагностики и эффективности лечения пациентов, клинические лекции, реферативные обзоры и обзорные статьи, клинические случаи и менеджмент в здравоохранении.

Мы надеемся, что наш журнал станет коммуникативной платформой для научных дискуссий, обмена идеями и результатами исследований, а также будет способствовать внедрению новых научных разработок в практическую медицину. Команда профессиональных рецензентов и редакционный совет будут контролировать

качество публикуемых материалов. Мы постараемся сделать все возможное, чтобы поддерживать высокий научный уровень журнала. С благожелательностью ждем ваши работы к рассмотрению и публикации.

*С наилучшими пожеланиями, заместитель главного редактора,  
доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ*

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes.

*Касоян Карине Тимуровна*



## WELCOMING MESSAGE

What an honor and a pleasure it is to welcome the inaugural issue of a new scientific journal!

The JOURNAL LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE. PHARMACY will cover a broad spectrum of new and exciting information for both, the physician at the bedside as well as the laboratory doctor and the pharmacy specialist. The journal will accept original work of all specialities which are of clinical significance. It is multilingual and will publish articles in Russian as well as in English. Abstracts are provided regularly in both languages.

There are several sections of the JOURNAL including original articles, review articles, clinical case reports and novel insights into clinical and pharmaceutical practice. On occasion, there will be reports on historic events including biographies of important persons in medicine. In a bulletin section reports on news and activities of The International Cytology School & Innovatory Medical School will be provided.

Zhanna Saposhkova, MD PhD of Moscow will act as Editor in Chief of the journal. Based on her large experience in clinical medicine and in laboratory practice she will guide successfully the development of the journal, she is supported by a highly qualified Editorial Board.

I am convinced that the JOURNAL will have a successful start and will grow and develop over the next years continuously.

*Formerly, Secretary-Treasurer of the International Academy of Cytology  
Freiburg, Germany*

*With best wishes,  
Volker Schneider MD, FIAC*







**Indeed it is a special privilege to be part of your editorial team.**

Just a couple of my thoughts.

The editor and editorial team are responsible for the overall quality of the journal.

We, obviously look for good submitted articles, screen the contents and evaluate them for publication for our target audience.

As we are a new on-line journal, our tasks are doubly difficult.

We want articles yet we have to ensure adequate quality in them so as to acquire credibility over time.

We must be evaluate all articles submitted thoroughly, responsibly, impartially and all these to be done professionally.

We must always have respect those who submit articles to us and always offer a balanced view regardless whether their articles are accepted or rejected. In this respect, we must offer an attitude of encouragement so that they can try again.

With these few words, I wish this journal a long and reputable life ahead!

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'TJ Wong', written in a cursive style.

*TJ Wong*

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Editorial Article

Научная статья

УДК 616.64

DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013

# ВЛИЯНИЕ ВИРУСА SARS-COV-2 НА МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

*Письмо главного редактора*

Ж. Ю. Сапожкова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com

<sup>2</sup>Подольский диагностический центр, Подольск, Россия

Клиническая лабораторная диагностика мужского бесплодия является неотъемлемой частью диагностического процесса в сфере репродуктивной медицины. Исследования, проведенные в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), указывают на то, что РНК коронавируса SARS-CoV-2 может быть обнаружена в яичках, а также предсказана возможность нарушения сперматогенеза и влияния этого вируса на мужское репродуктивное здоровье.

**Ключевые слова:** COVID-19, мужское бесплодие, SARS-CoV-2 в яичках.

**Для цитирования:** Сапожкова Ж. Ю. Влияние вируса SARS-CoV-2 на мужское бесплодие // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 8 – 13. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013

Research Article

## VIRAL EFFECT OF SARS-COV-2 ON MALE INFERTILITY

*Editor-in-Chief Letter*

Zh. Yu. Sapozhkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>International Cytology School, Head, Senior Lecturer, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Privat Medical Centre of Podolsk, Podolsk, Russia

Clinical laboratory diagnostics of male infertility is an integral part of the diagnostic process in the field of reproductive medicine. Studies conducted during the pandemic of novel coronavirus infection (COVID-19) indicate that RNA of SARS-CoV-2 can be detected in the testes, and that the possibility of disrupting spermatogenesis and the viral impact on male reproductive health has been predicted.

**Key words:** COVID-19, male infertility, SARS-CoV-2 in testes.

**For citation:** Sapozhkova ZhYu. Viral Effect of SARS-Cov-2 on male infertility. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(1):8-13. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013

По данным литературы, причины мужского бесплодия могут быть разнообразными, в том числе генетические, иммунологические и др. Инфекции половых путей считаются частой причиной нарушений фертильности мужчин с распространенностью от 6,6 до 32 % [1]. Однако большая

часть случаев остается необъяснимой (необъяснимое мужское бесплодие) или идиопатической (идиопатическое мужское бесплодие) (30 – 50 %) в отсутствие идентифицируемых женских факторов [1, 2, 3]. Кроме того, на фертильность мужчины влияет любое системное заболевание, а также

многочисленные факторы окружающей среды и образ жизни [4]. Исследования, проведенные в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции-2019 (COVID-19), указывают на то, что РНК коронавируса SARS-CoV-2 может быть обнаружена в яичках; предсказана возможность нарушения сперматогенеза и влияния этого вируса на мужское репродуктивное здоровье, к чему следует отнестись крайне серьезно в виду существующей угрозы резкого падения уровня мировой рождаемости.

*Воздействие вируса SARS-CoV-2 на фертильность мужчины.* Продолжающаяся пандемия и чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения в мире, вызванная COVID-2019, проявляется тяжелым острым респираторным синдромом, обусловленным патогенным действием вируса SARS-CoV-2, который относится к семейству коронавирусов, принадлежащих к роду Betacoronavirus (бета-коронавирусы), как правило, инфицирующих только млекопитающих [5]. Другие патогенные коронавирусы человека, включая SARS (SARS-CoV) и MERS (MERS-CoV), также являются бета-коронавирусами. SARS-CoV-2 гомологичен SARS-CoV, разделяя почти 79% его генома [6, 7], что связано с иммуногенным компонентом коронавирусов, участвующим в связывании с одними и теми же рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Эти рецепторы являются «рецепторами входа» для SARS-CoV, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может инфицировать клетки, экспрессирующие ACE2 [7, 8].

Как показали исследования, ACE2 интенсивно экспрессируется не только на альвеолярных эпителиальных клетках [9], но также на клетках Лейдига (КЛ) в семенниках крыс, а также на КЛ и клетках Сертоли (КС) в семенниках человека [10 – 12]. Результаты одноклеточного секвенирования РНК яичек взрослого человека показали, что экспрессия мРНК ACE2 была выражена как в соматических клетках, так и половых клетках. Положительный уровень ACE2 в семенниках бесплодных мужчин был выше, чем у фертильных, что подтверждает гипотезу: «SARS-CoV-2 может вызывать репродуктивные расстройства через путь, активируемый ACE2; мужчины с репродуктивными расстройствами могут легко заразиться SARS-CoV-2» [13].

Текущие клинические исследования показывают, что пациенты мужского пола с COVID-19 составляют преимущественно 56 – 73 % инфицированного населения; потенциальное воздействие этого вируса на мужскую репродуктивную систе-

му еще изучается [14 – 16]. Однако, в публикациях уже присутствуют как прямые, так и косвенные эпидемиологические данные о мужской репродуктивной дисфункции, ассоциированной с SARS-CoV-2, а также ее возможные патофизиологические и иммунологические объяснения.

Известно, что КС и КЛ, тесно связаны с функцией яичек и мужской репродукцией. Следует отметить, что такие вирусы, как SARS-CoV, вирус эпидемического паротита (MuV) и вирус Зика (ZIKV) путем воздействия на КЛ нарушают гематотестикулярный барьер и эпителий семенного слоя, в результате чего возникает вирусный орхит [17-20]. Патогенез нарушения мужской фертильности SARS-CoV-2 характеризуется инфицированием клеток, экспрессирующих ACE2 «+» (положительные) клетки, включая КЛ, КС и герминогенные клетки (клетки сперматогенеза), что приводит к потере их нормальной функции и, как следствие, к аномальной гиперактивации иммунной системы.

*Иммунные реакции в яичках, связанные с SARS-CoV-2.* Несколько недавно опубликованных исследований изучали иммунный ответ семенников у пациентов с COVID-19. Согласно результатам исследований, инфекция SARS-CoV-2 может инициировать иммунный ответ путем экспрессии цитокинов, что приводит к цитокиновому шторму и истощению иммунитета, как следствие, серьезным повреждениям тканей яичек и мужскому бесплодию [21]. Лимфопения и иммунное истощение, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, могут снизить количество иммунных клеток, рекрутируемых из системного кровотока в ткань яичек, нарушая баланс между иммунной привилегией и иммуносупрессией.

Результаты других работ показывают, что SARS-CoV-2 может вызывать орхит, что было определено на основании данных от 6 умерших пациентов с обширной деструкцией половых клеток, небольшим количеством сперматозоидов или их полным отсутствием в семенных канальцах, лейкоцитарной инфильтрацией, а также повышенным уровнем Т-клеток и макрофагов в интерстициальной ткани [10, 17, 22].

Сегодня недостаточно научных исследований для понимания истинной диагностической точности того лабораторного метода и того самого информативного биоматериала, которые можно было бы назвать «золотым стандартом» в клинической лабораторной диагностике COVID-19. Коронавирус SARS-CoV-2 присутствует в большинстве жидкостей организма. Однако вопрос о том, при-

существует ли SARS-CoV-2 в эякуляте, остается еще малоизученным. Существует только единичные публикации о прямом методе выявления SARS-CoV-2 в сперме – полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Установлено негативное влияние вируса на параметры эякулята человека после перенесенной COVID-19 умеренной тяжести. К сожалению, выборка, представленная в публикации, не репрезентативная (в исследовании участвовало 34 мужчины) [6].

В одном из систематических обзоров авторы проанализировали опубликованные исследования и статьи о наличии SARS-CoV-2 в семенной жидкости. Проведен литературный поиск в базах данных PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, Google Scholar и Ovid для статей с даты их создания до августа 2020 года с использованием следующих ключевых слов: COVID-19, SARS-CoV-2, семенная жидкость, эякулят и сперма. После исключения из выборки исследований без участия людей, а также публикаций не на английском языке, было выявлено девятнадцать (19) работ. Прочитаны полные тексты публикаций и после применения вышеупомянутых критериев отбора были отмечены только восемь (8) статей. После изучения присутствия SARS-CoV-2 в восьми (8) исследованиях с использованием образцов эякулята только одно исследование сообщило о присутствии SARS-CoV-2. Шесть (6) из ста шестидесяти (160) образцов спермы с положительным результатом на SARS-CoV-2 показали присутствие вирусной РНК, из которых два (2) образца получены от мужчин в фазе выздоровления, а четыре (4) получены от мужчин в острой фазе инфекции. Важно отметить, что новые характеристики SARS-CoV-2 ограничили количество и объем исследований спермы. Согласно публикациям, риск присутствия SARS-CoV-2 в эякуляте представляется незначительным у выздоровевших мужчин [7].

Подтверждением наличия SARS-CoV-2 в эякуляте может быть еще одно клиническое исследование: из тридцати восьми (38) пациентов, находящихся на разных стадиях заболевания COVID-19, предоставили образцы спермы, из которых двадцать три (23) участника (60,5%), достигшие клинического выздоровления от COVID-19; пятнадцать (15) участников (39,5%), все еще находились в острой стадии инфекции COVID-19; только шесть (6) пациентов (15,8%) оказались SARS-CoV-2 «+», в том числе четыре (4) пациента в острой стадии инфекции и два (2) пациента в стадии выздоровления [23].

Однако, на сегодняшний день все больше публикаций о выздоровевших пациентах с COVID-19, которые показали, что в образцах спермы или биоптатах яичек не было обнаружено положительной РНК SARS-CoV-2 [24]. Данные свидетельствуют о том, что положительная РНК SARS-CoV-2 в эякуляте является редким явлением и связана с тяжелой формой COVID-19 у умерших пациентов. РНК SARS-CoV-2 в сперме может быть отрицательной у пациентов с COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести. У каждого пятого пациента с инфекцией SARS-CoV-2 и доказанным выздоровлением от COVID-19, показатели спермограммы указывали на олигозооспермию, криптозооспермию или азооспермию, несмотря на отсутствие вирусной РНК в эякуляте [25].

Одно из последних исследований текущего года в Китае показало, что два (2) образца семенников человека с тяжелой формой COVID-19 были РНК SARS-CoV-2 «+», а срезы ткани яичек этих 2-х образцов – положительные на спайк-белок (S) SARS-CoV; гистологическая картина семенников в четырех из пяти случаев выявила многочисленные половые клетки с выраженными дегенеративными изменениями [22]. Эти клинические результаты показали, что SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать мужские половые пути или яички, что может демонстрировать основную этиологическую гипотезу вирус-ассоциированного мужского бесплодия.

## Заключение

Исследования, проведенные в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), указывают на то, что РНК коронавируса SARS-CoV-2 может быть обнаружена в яичках. Предсказана возможность нарушения сперматогенеза и влияния этого вируса на мужское репродуктивное здоровье.

В ближайшее время предстоит найти ответы еще на многие вопросы, в том числе, «как можно увидеть вирусные частицы SARS-CoV-2 в эякуляте?» или «возможна ли передача половым путем SARS-CoV-2?» и т.д. [26].

## Список литературы

1. Weidner W., Pilatz A., Diemer T., et al. Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters // World J. Urol. 2013. V. 31. No. 4. P. 717-723. DOI: 10.1007/s00345-013-1082-7
2. Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam M.K., et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of

- Idiopathic Male Infertility // *World J. Mens Health*. 2019. V. 37. No. 3. P. 296-312. DOI: 10.5534/wjmh.190055
3. Hamada A., Esteves S.C., Nizza M., Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management // *Int. Braz. J Urol*. 2012. V. 38. No. 5. P. 576-594. DOI: 10.1590/s1677-55382012000500002
  4. Leisegang K., Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? // *Andrologia*. 2021. V. 53. No. 1. e13595. DOI: 10.1111/and.13595
  5. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. Middle East respiratory syndrome // *Lancet*. 2015. V. No. 386(9997). P. 995-1007. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
  6. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // *J Virol*. 2020. V. 94. No. 7. e00127-20. Published 2020 Mar 17. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
  7. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. V. 579. No. 7798. P. 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
  8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*. 2020. V. 181. No. 2. P. 271-280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
  9. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 [published correction appears in *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021 Mar 15;203(6):782] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020. V. 202. No. 5. P. 756-759. DOI: 10.1164/rccm.202001-0179LE
  10. Douglas G.C., O'Bryan M.K., Hedger M.P., et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis // *Endocrinology*. 2004. V. 145. No. 10. P. 4703-4711. DOI: 10.1210/en.2004-0443
  11. Watermeyer J.M., Sewell B.T., Schwager S.L., et al. Structure of testis ACE glycosylation mutants and evidence for conserved domain movement // *Biochemistry*. 2006. V. 45. No. 42. P. 12654-12663. DOI: 10.1021/bi061146z
  12. Anguiano L., Riera M., Pascual J., Soler M.J. Circulating ACE2 in Cardiovascular and Kidney Diseases. // *Curr. Med. Chem*. 2017. V. 24. No. 30. P. 3231-3241. DOI: 10.2174/0929867324666170414162841
  13. Shen Q., Xiao X., Aierken A., et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection // *J. Cell. Mol. Med*. 2020. V. 24. No. 16. P. 9472-9477. DOI: 10.1111/jcmm.15541
  14. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295] // *BMJ*. 2020. V. 368. m1091. Published 2020 Mar 26. DOI: 10.1136/bmj.m1091
  15. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30] // *Lancet*. 2020. V. 395. No. 10223. P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  16. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [published correction appears in *BMJ*. 2020 Feb 27;368:m792] // *BMJ*. 2020. V. 368. m606. Published 2020 Feb 19. DOI: 10.1136/bmj.m606
  17. Xu J., Qi L., Chi X., et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol. Reprod*. 2006. V. 74. No. 2. P. 410-416. DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776
  18. Govero J., Esakky P., Scheaffer S.M., et al. Zika virus infection damages the testes in mice // *Nature*. 2016. V. 540. No. 7633. P. 438-442. DOI: 10.1038/nature20556
  19. Ma W., Li S., Ma S., et al. Zika Virus Causes Testis Damage and Leads to Male Infertility in Mice. *Cell*. 2017. V. 168. No. 3. P. 542. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.009
  20. Wu H., Shi L., Wang Q., et al. Mumps virus-induced innate immune responses in mouse Sertoli and Leydig cells // *Sci. Rep*. 2016. No. 6. P. 19507. Published 2016 Jan 18. DOI: 10.1038/srep19507
  21. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy // *Nat. Rev. Immunol*. 2020. V. 20. No. 5. P. 269-270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
  22. Ma X., Guan C., Chen R., et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients // *Cell. Mol. Immunol*. 2021. V. 18. No. 2. P. 487-489. DOI: 10.1038/s41423-020-00604-5
  23. Li D., Jin M., Bao P., et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men with Coronavirus Disease 2019 [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2010845] // *JAMA Netw Open*. 2020. V. 3. No. 5. e208292. Published 2020 May 1. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
  24. Ma L., Xie W., Li D., et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients // *J. Med. Virol*. 2021. V. 93. No. 1. P. 456-462. DOI: 10.1002/jmv.26259
  25. Gacci M., Coppi M., Baldi E., et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19 // *Hum Reprod*. 2021. V. 36. No. 6. P. 1520-1529. DOI: 10.1093/humrep/deab026
  26. Xu J., He L., Zhang Y., et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Male Reproduction: Relationship, Explanations, and Clinical Remedies // *Front. Physiol*. 2021. No. 12. P. 651408. DOI: 10.3389/fphys.2021.651408

## References

1. Weidner W, Pilatz A, Diemer T, Schuppe HC, Rusz A, Wagenlehner F. Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World J Urol*. 2013;31(4):717-723. DOI: 10.1007/s00345-013-1082-7

2. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019;37(3):296-312. DOI: 10.5534/wjmh.190055
3. Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol*. 2012;38(5):576-594. DOI: 10.1590/s1677-55382012000500002
4. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility?. *Andrologia*. 2021;53(1):e13595. DOI: 10.1111/and.13595
5. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
6. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. Published 2020 Mar 17. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 15;203(6):782]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-759. DOI: 10.1164/rccm.202001-0179LE
10. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703-4711. DOI: 10.1210/en.2004-0443
11. Watermeyer JM, Sewell BT, Schwager SL, et al. Structure of testis ACE glycosylation mutants and evidence for conserved domain movement. *Biochemistry*. 2006;45(42):12654-12663. DOI: 10.1021/bi061146z
12. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Circulating ACE2 in Cardiovascular and Kidney Diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(30):3231-3241. DOI: 10.2174/0929867324666170414162841
13. Shen Q, Xiao X, Aierken A, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472-9477. DOI: 10.1111/jcmm.15541
14. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ*. 2020;368:m1091. Published 2020 Mar 26. DOI: 10.1136/bmj.m1091
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
16. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [published correction appears in *BMJ*. 2020 Feb 27;368:m792]. *BMJ*. 2020;368:m606. Published 2020 Feb 19. DOI: 10.1136/bmj.m606
17. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-416. DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776
18. Govero J, Esakky P, Scheaffer SM, et al. Zika virus infection damages the testes in mice. *Nature*. 2016;540(7633):438-442. DOI: 10.1038/nature20556
19. Ma W, Li S, Ma S, et al. Zika Virus Causes Testis Damage and Leads to Male Infertility in Mice. *Cell*. 2017;168(3):542. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.009
20. Wu H, Shi L, Wang Q, et al. Mumps virus-induced innate immune responses in mouse Sertoli and Leydig cells. *Sci Rep*. 2016;6:19507. Published 2016 Jan 18. DOI: 10.1038/srep19507
21. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269-270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
22. Ma X, Guan C, Chen R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(2):487-489. DOI: 10.1038/s41423-020-00604-5
23. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2010845]. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. Published 2020 May 1. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
24. Ma L, Xie W, Li D, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):456-462. DOI: 10.1002/jmv.26259
25. Gacci M, Coppi M, Baldi E, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1520-1529. DOI: 10.1093/humrep/deab026
26. Xu J, He L, Zhang Y, Hu Z, Su Y, Fang Y, Peng M, Fan Z, Liu C, Zhao K and Zhang H (2021) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Male Reproduction: Relationship, Explanations, and Clinical Remedies. *Front Physiol*. 12:651408. DOI: 10.3389/fphys.2021.651408.

**Поступила в редакцию / Received** 06.0.2021

**Принята к публикации / Accepted** 03.07.2021

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

### **Сведения об авторе / Information about author**



**Жанна Юрьевна Сапозжкова** – к.м.н, руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия; заведующий Подольским диагностическим центром, г. Подольск, Московская область, Россия.

**Zhanna Yu. Sapozhkova** – MD, PhD, International Cytology School, Head, Senior Lecturer, Moscow Russia; Privat Medical Centre of Podolsk, Moscow Region, Head of Clinical Lab, doctor/cytologist, Podolsk, Moscow region, Russia.

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

**ORCID:** 0000-0003-3068-2260.

## ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Economics and Management in Medicine and Pharmacy

Научная статья

УДК 613.6.02; 613.62; 614.2; 614.4; 614.881

DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.014-021

# АНАЛИЗ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РИСКОВ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКИ В РОССИИ И ГЕРМАНИИ (2020–2021 гг.)

**С. В. Миронов**

Центр медицинского обеспечения DerArzt Саксония, Хемниц, Германия, s.v.mironoff@gmail.com

Тема управленческих рисков в здравоохранении в настоящее время изучена недостаточно. Управление рисками обеспечит более точное прогнозирование и планирование, большую эффективность управленческих решений, что должно повысить эффективность медицинских организаций. Необходимость развития систем здравоохранения как в России, так и за рубежом стала особенно актуальной в условиях пандемии коронавирусной инфекции в 2020-2021 гг. В сложившихся условиях отмечается повышенный интерес к возрождению и совершенствованию систем управления корпоративным здоровьем сотрудников крупных предприятий. Во время пандемии автор последовательно занимался организацией здравоохранения в 3 крупных компаниях федерального уровня в России, а также в Германии. Определены специфические задачи корпоративного здравоохранения в условиях пандемии, критерии управленческих ошибок, выявлены и сгруппированы типовые управленческие ошибки, установлены их первичные причины. На основании проведенного анализа даны общие рекомендации и сформулированы направления развития исследования.

**Ключевые слова:** организация здравоохранения, общественное здоровье, риск-менеджмент, управление корпоративным здоровьем, производственная медицина, прогнозирование, пандемия.

**Для цитирования:** Миронов С. В. Анализ управленческих рисков при организации медицинского обеспечения сотрудников предприятий в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки в России и Германии (2020 – 2021 гг.) // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 14 – 21. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.014-021

Research Article

### ANALYSIS OF MANAGEMENT RISKS IN THE ORGANIZATION OF CORPORATIVE HEALTHCARE SYSTEMS IN THE UNFAVORABLE EPIDEMIC SITUATION IN RUSSIA AND GERMANY (2020-2021)

**S. V. Mironov**

Medizinisches Versorgungszentrum DerArzt Sachsen GmbH, Chemnitz, Deutschland

Risk management in healthcare is studied insufficiently. Risk management will provide more accurate forecasting and planning, it will improve quality of management decisions and increase the efficiency of medical organizations. The necessity of developing health systems has become relevant both in Russia and abroad in the context of the coronavirus pandemic 2020-2021. There is an increased interest in reviving and improving of corporate health management systems of large



enterprises. The author was consistently engaged in the organization of health care in 3 large federal companies in Russia, as well as in Germany during the pandemic. The specific tasks of corporate health care in the context of a pandemic, the criteria of management errors and typical management errors were identified and classified, their primary causes were established. General recommendations were given based on the analysis, directions for the development for the further study were formulated.

**Key words:** public health, healthcare, risk-management, corporate health management, occupational medicine, forecasting, pandemic.

**For citation:** Mironov SV. Analysis of management risks in the organization of corporative healthcare systems in the unfavorable epidemic situation in Russia and Germany (2020-2021). *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2021;1(1):14-21. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.014-021

## Введение

В настоящее время имеется разработанная научная и правовая база для управления рисками в менеджменте [4]. В медицинской и правовой литературе регулярно встречается понятие врачебной ошибки. Существуют немногочисленные зарубежные источники по риск-менеджменту в медицине [10]. Тема управленческих рисков и ошибок в здравоохранении остаётся недостаточно исследованной.

С практической точки зрения анализ управленческих рисков необходим для прогнозирования и планирования организации медицинской помощи и, как следствие, – бюджетирования. Особенно значимым этот параметр является при организации новых медицинских структур, так как в медицинских организациях, имеющих определенную историю, уже накоплен некоторый опыт ошибок, и их повторение менее вероятно.

В настоящее время отмечено возрождение интереса крупных работодателей к корпоративным системам здравоохранения [2, 3, 6, 7], что ставит задачу исследования и управления рисками при создании или реорганизации существующих корпоративных медицинских структур. Как известно, производственная медицина имеет ряд особенностей [8, 9], влияющих на организационные процессы.

Отдельно необходимо отметить вопрос страхования не только врачебных ошибок, но и управленческих рисков в здравоохранении. Изучение и оцифровка рисков позволяют предусматривать бюджет на страхование.

В конечном счёте анализ рисков, допущенных и возможных ошибок позволит руководителю медицинской организации уменьшить уровень неопределенности и принимать оптимальные управленческие решения.

## Материалы и методы

Материалы были собраны лично автором в условиях пандемии коронавирусной инфекции

(КВИ) с марта 2020 по май 2021 гг. В указанный промежуток времени автор работал на руководящих должностях в организации корпоративного здравоохранения крупных компаний:

- Холдинг «СИБУР».
- ООО «СОГАЗ Профмедицина» – совместный проект с ООО «Газпром Переработка Благовещенск», АО «НИПИГАЗ», ООО «Амурский ГХК».
- ООО «Гарант-СВ» – санаторно-курортный комплекс «Мрия», относящийся к экосистеме «Сбер».

Материалы по Германии собраны автором лично на базе MVZ DerArzt Sachsen GmbH – сети центров медицинского обеспечения в Саксонии (Германия).

В первую очередь для объективизации анализа опыта необходимо ввести критерии управленческой ошибки в организации корпоративного здравоохранения:

1. Ухудшение показателей здоровья основного контингента – работников предприятия и членов их семей. Неоспоримо, что действия работодателя влияют не только непосредственно на работника, но и на членов его семьи, особенно если речь идёт о релоцированных сотрудниках или предприятиях в районах с низким уровнем доступности медицинской помощи в организациях системы государственного здравоохранения.

2. Рост альтернативных издержек – получение худшего финансового результата, чем был бы возможен при принятии альтернативного решения.

3. Неиспользование и нерациональное использование имеющихся ресурсов, то есть простой уже имеющихся в организации ресурсов, которые могли быть применены для оказания помощи без значительных затрат финансов и времени.

4. Увеличение имиджевых рисков.

5. Повышение «текучести» кадров. Данный пункт специфичен для здравоохранения и основан на опыте: Для стабильной работы медицинской

организации требуется достаточное постоянство кадрового состава, особенно врачебного и управленческого. Частые ротации медицинских работников приводят к нарушениям последовательности диагностики и лечения, ухудшению междисциплинарного взаимодействия и потере комплайенса со стороны пациентов.

Также необходимо определить направления работы и специфику организации корпоративного здравоохранения в условиях пандемии [1]:

1. Профилактика на рабочем месте и дома.
2. Организация обсерваторов, изоляторов, инфекционных госпиталей при расположении предприятия со значительной численностью работников в районах с недостаточной мощностью медицинских организаций государственной системы здравоохранения.
3. Тестирование на инфекцию.
4. Вакцинация.
5. Реабилитация после перенесенной инфекции, включая организацию реабилитационно-восстановительного лечения (РВЛ) и санаторно-курортного лечения (СКЛ) в собственных санаториях и профилакториях предприятия и сторонних организациях по договору.

### Результаты исследования

Работа в условиях пандемии обострила имеющиеся дефекты и увеличила риски в корпоративных системах управления здоровьем. Типичные управленческие риски, выявленные при анализе решений, принимавшихся организаторами здравоохранения:

1. Нерациональное использование имеющихся ресурсов в условиях пандемии. В частности в отношении трудовых ресурсов — нерациональное распределение новых направлений работы между сотрудниками.

*Пример:* Медицинская служба организации должна выполнять план по финансовым показателям. В условиях пандемии нагрузка на медицинских работников возросла. Несмотря на это, руководство принимает решение направить медработников на съёмки рекламных материалов, которые необходимы для привлечения новых пациентов и выполнения финансового плана. При этом не осталось ресурсов для проведения новых мероприятий, необходимых в условиях пандемии: учёт новых поступающих медикаментов не организован надлежащим образом, не налажен контакт с лабораторией, выполняющей тестирование, санитарно-просветительская работа среди основного контингента пациентов не проводится.

2. Некачественное управление рабочим временем медицинской организации и её сотрудников (тайм-менеджмент). Время – невозможный, неэластичный и один из наиболее дорогостоящих ресурсов.

*Пример:* В условиях начавшейся пандемии руководством предприятия принято обоснованное решение открыть собственный изолятор для сотрудников с подозрением на инфекционное заболевание, выделены необходимые ресурсы. Неожиданно поступает запрос от сторонней медицинской организации о предоставлении им помощи в виде организации процессов в новом изоляторе данной организации, предоставлении труда медицинских работников и поставок оборудования. Поставки оборудования имеют определенные сроки. Организация процессов также требует времени. Время труда медицинских работников регулируется трудовым законодательством. Оба проекта: открытие собственного изолятора и помощь сторонней медицинской организации, - лимитированы в первую очередь временем в связи со скоростью развития пандемии. Таким образом, несмотря на наличие финансовых и интеллектуальных ресурсов, лимитирующим при принятии решения являлся временной фактор.

3. Задвоение функционала различных этапов медицинской помощи, нечеткое разграничение полномочий или его отсутствие.

*Пример:* На предприятии в условиях пандемии отсутствовала собственная служба скорой помощи, главным врачом было налажено взаимодействие с региональной государственной станцией скорой помощи, обладающей большим количеством машин и квалифицированного персонала по сравнению с коммерческими службами. Соответственно, были приняты планы и стандарты, с которыми работает контрагент. Организован доступ автомобилей скорой помощи на территорию предприятия. Зона разграничения полномочий между собственной медицинской службой и станцией скорой помощи — входная дверь медицинского подразделения. Однако руководство предприятия посчитало необходимым активно вмешаться в организацию скорой помощи, разработать дублирующий алгоритм помощи, расширить зону ответственности собственной медицинской службы до дверей больницы и наладить контакт с коммерческими службами скорой помощи. Это привело к задвоению зон ответственности, непониманию и конфликтам как со стороны медицинских работников предприятия, так и со стороны государственной станции скорой помощи. В условиях суще-

ственного дефицита рабочего времени медицинские работники предприятия были вынуждены дублировать работу коллег из скорой помощи.

4. Избирательное применение медицинских технологий вплоть до игнорирования технологий. В том числе из-за следования шаблонным решениям.

*Пример:* На предприятии в условиях пандемии был сформирован план санитарно-противоэпидемических мероприятий. Основной акцент в плане сделан на ношение работниками защитных одноразовых масок, перчаток и соблюдение социальной дистанции. Имеет место явное заимствование из ранних рекомендации Министерства Здравоохранения для населения. Однако ношение перчаток малоэффективно для профилактики инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путём. При этом на предприятии имеется резерв ультрафиолетовых облучателей с доказанной вирулицидной активностью. Кроме того, предприятие, в отличие от большинства общественных мест, может закупать дезинфицирующие средства с вирулицидной активностью и использовать их в соответствии с рекомендованными режимами. Наконец, ряд инструментария и мягкого инвентаря может быть подвергнут термической обработке, для чего на предприятии имеются необходимые аппаратные средства (термические шкафы, автоклавы). Тем не менее, сделан акцент на широко распространенных технологиях в ущерб имеющимся в наличии более эффективным.

5. Недостаточное внимание, а в большинстве случаев – игнорирование реабилитационно-восстановительного лечения (РВЛ) и санаторно-курортного лечения (СКЛ). Данная ошибка имеет наиболее отсроченные, но и наиболее серьезные последствия для корпоративного здравоохранения. С одной стороны страдают непосредственно пациенты, перенесшие как коронавирусную инфекцию, так и иные заболевания, требующие РВЛ и СКЛ. Это препятствует их своевременному и полноценному выздоровлению и возвращению к трудовым функциям. В ряде случаев отсутствие регулярного РВЛ может приводить к значительному ухудшению состояния работников, несмотря на отсутствие КВИ. С другой стороны пострадали медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь в объёме РВЛ и СКЛ: недополучены доходы от запланированных объёмов помощи, в ряде случаев сокращен персонал, простой оборудова-

ния негативно сказался на его техническом состоянии. Все перечисленные факторы в сумме будут иметь существенное негативное влияние на показатели здоровья и медицинской помощи работникам предприятий. Кроме того, РВЛ и СКЛ работников предприятий имеет существенное значение для их нематериальной мотивации.

## Обсуждение

Для оценки рисков необходимо понимать не только типовые управленческие ошибки, но и их первичные причины. Для минимизации рисков необходимо работать над их устранением. При анализе сгруппированных управленческих ошибок выявлены наиболее общие первичные причины:

1. Отсутствие необходимых клинических компетенций у руководителей медицинской организации.

*Пример:* На должность директора медицинской организации назначен человек без медицинского образования, имеющий опыт работы в смежной отрасли. Отсутствие базового образования и соответствующего опыта приводит к непониманию специфики медицинской деятельности, её регулирования, законодательной базы, а также традиций, что важно для нематериальной мотивации сотрудников. Как следствие, многочисленны нарушения при организации медицинской помощи, управленческие ошибки, потеря наиболее ценных профессионалов и репутации.

В Германии руководство медицинской организацией может осуществлять только человек с высшим медицинским образованием. Это относится и к медицинским подразделениям предприятий. Для развития коммерческой эффективности как правило имеется должность коммерческого директора или директора по продажам в качестве первого заместителя. В России директором или главным врачом также может быть только человек с высшим медицинским образованием, необходимым дополнительным образованием и обязательным опытом работы. Это правило соблюдается в государственных медицинских организациях, однако в коммерческих структурах зачастую руководителем является человек без необходимого образования, ориентированный преимущественно на коммерческие процессы и соблюдение политик фирмы.

2. Отсутствие необходимых менеджерских компетенций у руководителей медицинской организации.

*Пример:* На должность главного врача назначен опытный клиницист с большим стажем врачебной и научно-педагогической работы, но без опыта управления в сфере организации корпоративного здравоохранения.

Необходимо было организовать работу медицинской службы. Оценка состояния предприятия и необходимых ресурсов перед началом работ не проводилась, проект с указанием сроков предварительно составлен не был. В результате работа выстраивалась непоследовательно и избыточно по трудозатратам: С одной стороны – по привычному для главного врача примеру государственного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ). С другой стороны – в соответствии с требованиями производства и бизнеса. Таким образом, главный врач осуществлял управление по процессам и отклонениям, как это было принято в знакомых ему ЛПУ. Заказчик в лице предприятия требовал определенных результатов, то есть проектного управления.

Как следствие – избыточные затраты трудовых и финансовых ресурсов, потери ключевого ресурса в условиях пандемии – времени. Следующий этап – уход значимых медицинских работников из-за неприемлемых условий.

Негативных последствий можно было избежать, если бы не использовались привычные шаблонные решения в неподходящей ситуации. Необходимо было начать с оценки условий и необходимых ресурсов, оформления и согласования проекта, установления реалистичных сроков. Для этого в первую очередь нужно было изучить специфику предприятия, провести SWOT-анализ, оценить поставленные задачи и имеющиеся ресурсы, привести их в соответствие, отложить или отказаться от активностей, которые медицинская служба не может себе позволить в условиях ограниченных ресурсов и специфики предприятия. После этого нужно было формировать проект с указанием необходимых ресурсов и сроков и приступать к его осуществлению. Наличие проекта, согласованного с заказчиком – предприятием, и ознакомление с ним медицинских работников позволило бы избежать избыточных затрат ресурсов, обеспечить прогнозируемое развитие проекта организации помощи в условиях пандемии, а также сохранить положительный психологический настрой в коллективе.

3. Недооценка цифровизации в организации медицинских процессов. Подавляющее большин-

ство медицинских организаций в России и Германии активно используют медицинские информационные системы (МИС). Корректная постановка задач перед специалистами по информационным технологиям позволяет осуществить настройку систем в соответствии с интересами бизнеса и организации здравоохранения. Это в свою очередь должно вести к оперативному получению полной и достоверной информации о показателях работы медицинских структур, а значит, повышению управляемости и уменьшению трудозатрат.

*Пример № 1:* В условиях пандемии особенно остро встал вопрос своевременного и полного снабжения медицинского подразделения предприятия медикаментами и изделиями медицинского назначения (ИМН). Учёт и обмен информацией проводились вручную в формате текстовых файлов. Это приводило к значительным трудозатратам со стороны ответственных работников и отсутствию понимания картины у руководства. Было предложено внедрить модуль учёта медикаментов и ИМН в имеющуюся МИС, что потребовало определенных разовых затрат финансов и времени. В итоге процесс был автоматизирован, закупки стали происходить оперативно и отслеживаться на всех этапах, планировавшееся расширение штата под возросшую нагрузку не потребовалось.

*Пример № 2:* В медицинском подразделении предприятия регулярно формировались очереди из пациентов в регистратуру, заказчик в лице предприятия высказывал главному врачу недовольство в связи с наличием очередей, стоял вопрос о расширении штата медицинских регистраторов. Возможностей для оцифровки и управления явлением не было. Особенно остро вопрос встал в условиях пандемии и требований социальной дистанции. Было предложено установить электронную очередь и интегрировать её в МИС, чтобы отслеживать показатели ожидания и этапности обслуживания по каждому пациенту, а также получать расчёт средних величин. Кроме того, электронная очередь позволила рассредоточить пациентов по территории медицинского подразделения и обеспечить комфортное ожидание и социальную дистанцию. Посредством оцифровки и повышения управляемости процесса удалось снизить время ожидания при первичном обращении более чем в 2 раза, а общее время получения медицинской помощи в рамках законченного случая почти на 40%.

В Германии в стандартных настройках МИС как правило заложено время ожидания пациента в

очереди на плановую амбулаторную помощь 1 час со времени прибытия в клинику. При ожидании свыше 2 часов пациент отмечается цветом в системе у врача как требующий внимания в связи с долгим ожиданием.

4. Недооценка значимости дополнительного образования медицинских работников. Во время пандемии государственные органы управления и надзора (Министерство Здравоохранения Российской Федерации, региональные органы исполнительной власти, Роспотребнадзор) регулярно и достаточно оперативно предоставляли обновления информации о профилактике и рекомендованному лечению коронавирусной инфекции. На основании приказов и рекомендаций составлялись краткосрочные учебные курсы для работников практического здравоохранения, выпускались электронные пособия. Прохождение курсов было бесплатным или предполагало незначительную оплату, что не было препятствием для крупных работодателей. Однако отношение к изучению регулярно предоставляемых материалов было диаметрально противоположным. Было отмечено, что организации и подразделения, которые выделяли для обучения необходимое время и условия (рабочий компьютер), допускали меньше управленческих ошибок по сравнению с организациями и подразделениями, игнорировавшими обучение с целью расширения практической занятости сотрудников или проводившими обучение формально.

Следует отметить, что в Германии регулярное государственное онлайн-обучение врачей по вопросам диагностики и лечения коронавирусной инфекции не проводилось, как это делалось, например, в России посредством портала непрерывного медицинского образования. Нормативные акты, выпускаемые главным эпидемиологическим учреждением государства – Robert Koch Institut (RKI), – охватывают обычно выборочно наиболее актуальные аспекты. Кроме того, имеются отдельные ощутимые различия в подходе к профилактике и диагностике между различными федеральными землями. Всё это требует от работников практического здравоохранения значительных интеллектуальных трудозатрат. На практике это приводит к различиям в уровне информированности медицинских работников.

#### **Рекомендации:**

1. Для оценки и управления рисками необходимо иметь накопленную базу управленческих ошибок, понимать их первичные причины, кото-

рые должны быть по возможности устранены. При принятии управленческих решений целесообразно проводить анализ актуальной ситуации (SWOT-анализ с учётом специфики корпоративного здравоохранения), оценивать ресурсы и риски.

2. Значительное влияние на качество принимаемых управленческих решений имеет уровень компетенций руководителя медицинской организации. Необходимо наличие как медицинского образования, так и дополнительной подготовки в области менеджмента. Оптимальными можно считать государственные требования к главному врачу медицинской организации: Высшее медицинское образование, послевузовское профессиональное образование и/или дополнительное профессиональное образование, сертификат специалиста по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье» или высшее профессиональное (экономическое, юридическое) образование и специальная подготовка по менеджменту в здравоохранении, стаж работы на руководящих должностях не менее 5 лет [5].

3. Изучение возможностей МИС и их активное внедрение.

4. Повышенное внимание к объёму и качеству непрерывного медицинского образования сотрудников организации, поиск, структурирование и предоставление актуальной информации. В крупных организациях целесообразно выделение сотрудника, ответственного за обучение. Наличие информации об опыте иностранных коллег позволяет расширить управленческий кругозор и значительно повысить качество принимаемых решений.

5. Нулевая толерантность к нарушениям законодательства. Этот вывод не вытекает из собранных фактов, так как анализ проводился на основании опыта крупных компаний, дорожащих репутацией. Необходимо исключить «ошибку выжившего»: медицинские организации, не соблюдающие законодательство, не смогли развиваться и попасть в анализ. Поэтому для минимизации рисков соблюдение законодательства – абсолютное требование.

#### **Выводы**

Тема управленческих рисков в здравоохранении в настоящее время имеет серьёзный потенциал для дальнейших исследований как в России, так и за рубежом. Особый интерес она вызывает в системах управления корпоративным здоровьем

крупных коммерческих предприятий, деятельность которых направлена на получение прибыли. Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 – 2021 гг. подчеркнула несовершенство существующих систем здравоохранения в отдельных вопросах: как в России, так и за рубежом. Выделены и сгруппированы типовые ошибки, допущенные в ряде крупных организаций, определены первичные причины, в обобщенном виде даны рекомендации. Используя полученный в сложный период уникальный опыт, необходимо развивать организационные процессы: Разработать цифровой инструментарий оценки управленческих решений и их рисков, а также прогнозирования последствий. Значительный потенциал имеет развитие страхования рисков в здравоохранении. Результаты исследования должны быть, в числе прочего, применены для совершенствования системы подготовки медицинских кадров.

### Список литературы

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 10 (утв. Министерством здравоохранения РФ 8 февраля 2021 г.).
2. Зеляева Н.В., Перевезенцев Е.А., Гурвич Н.А., Камаев И.А., Леванов В.М., Заграбян Л.Ш. Медицинское обеспечение работников промышленных предприятий и пути его оптимизации в современных условиях // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 3. С. 171 – 176. DOI: 10.12737/article\_59c4abec61cb48.91514797
3. Ивашова И.С., Ванин А.В., Моиссенко Д.А. Промышленная медицина: Опыт и проблемы // Клиническая практика. 2017. Т. 29, № 1. С. 11 – 17.
4. Международный стандарт ИСО 31000 2-е издание 2018-02 Менеджмент риска – Руководство.
5. Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 июля 2010 г. № 541н.
6. Рыбаков И.А. Корпоративное здоровье: как мотивировать, повышать производительность труда и экономить, используя программы благополучия. – Новосибирск: Издательство «Апельсин», 2017. – 108 с.

7. Уйба В.В., Лавер Б.И., Кулыга В.Н. Промышленная медицина: её роль и перспективы развития в системе ФМБА России. // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. Т. 21, № 2. С. 243 – 249.
8. AAMP Basiswissen Arbeitsmedizin. Handbuch für die Ausbildung. – Facultas (Verlag), 2021.
9. Busch, Michael. Kompendium Arbeitsmedizin. 10. Auflage. – Ludwigsburg: Busch, Michael (Verlag), 2021.
10. Merkle, Walther. Risk management in medicine. – Berlin: Springer-Verlag, 2016.

### References

1. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii Versiya 10 (utv. Ministerstvom zdavoohraneniya RF 8 fevralya 2021 g.) (In Russ).
2. Zelyaeva NV, Perevezentsev EA, Gurchich NI, et al. Medical Care of Workers of Industrial Enterprises and Ways of its Optimisation in the Modern Conditions. *Journal of new medical technologies*. 2017;24(3):171–176. (In Russ). DOI: 10.12737/article\_59c4abec61cb48.91514797
3. Ivashova IS, Vanin AV, Moiseenko DA. Industrial medicine: experience and problems. *Klinicheskaya praktika*. 2017;1(29):11-17. (In Russ).
4. Risk management – Guidelines. ISO 31000:2018(E).
5. Ob utverzhdanii Edinogo kvalifikacionnogo spravochnika dolzhnostej rukovoditelej, specialistov i sluzhashchih, razdel “Kvalifikacionnye harakteristiki dolzhnostej rabotnikov v sfere zdavoohraneniya”. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya RF ot 23 iyulya 2010 g. № 541n.
6. Rybakov IA. *Korporativnoe zdorov'e: kak motivirovat', povyshat' proizvoditel'nost' truda i ekonomit', ispol'zuya programmy blagopoluchiya*. Novosibirsk: Izdatel'stvo «Apel'sin», 2017. (In Russ).
7. Uyba VV, Laver BI, Kulyga VN. Industrial medicine: its role and development prospects in the FMBA system of Russia. *Extreme Medicine*. 2019;21(2):243-249. (In Russ.).
8. AAMP Basiswissen Arbeitsmedizin. Handbuch für die Ausbildung. – Facultas (Verlag), 2021.
9. Busch, Michael. Kompendium Arbeitsmedizin. 10. Auflage. – Ludwigsburg: Busch, Michael (Verlag), 2021.
10. Merkle, Walther. *Risk management in medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 2016.

**Поступила в редакцию / Received** 02.06.2021

**Принята к публикации / Accepted** 29.06.2021

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

#### Сведения об авторе / Information about author



**Сергей Вячеславович Миронов** – к.м.н., мастер делового администрирования (МВА), врач-организатор здравоохранения, Центр медицинского обеспечения DerArzt Саксония, член Германно-Российского Форума. Хемниц, Германия.

**Sergey V. Mironov** – MD, PhD, MBA, Medizinisches Versorgungszentrum DerArzt Sachsen GmbH, Chemnitz, Deutschland

**E-mail:** s.v.mironoff@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 8909-6723.

**ORCID:** 0000-0003-2011-7305.

## ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Economics and Management in Medicine and Pharmacy

Научная статья

УДК 615.15

DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.022-028

# КАДРОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ В КОНТЕКСТЕ АНАЛИЗА ТИПОВ ЛИЧНОСТИ СОТРУДНИКОВ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

И. М. Раздорская

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, innafarm@yandex.ru

Проведены исследования, позволяющие оптимизировать процессы кадрового менеджмента в аптечных организациях (АО), определять взаимосвязь между типом личности фармацевтического работника и наличием у него организаторских и карьерных компетенций. С целью определения необходимых для выполняемой работы компетенций проведен анализ специфики работы сотрудников АО (руководитель, провизор, фармацевт). Проведена экспертная оценка анкеты для оценки значимости пяти кластеров компетенций (воля и лидерство, межличностное общение, организационные и стратегические навыки, самопозиционирование) применительно к особенностям аптечной деятельности. Определена и выражена количественно (от 1 до 5 баллов) взаимосвязь между должностями специалистов и уровнем развития их компетенций. Отмечена низкая корреляция между показателями компетенций руководителей и фармацевтических работников, что подтверждает необходимость дифференциации в формировании наборов компетенций для обучения специалистов.

На основе модели компетенций «Ломингер» и результатов экспертных исследований построена матрица «Тип личности – должность» для руководителя аптеки. Тип личности определялся путем анкетирования по тесту Майерс – Бриггс. Представлен алгоритм определения оптимального типа личности претендента на должность руководителя. Аналогичные расчеты могут быть проведены для провизоров и фармацевтов. Полученные данные дают возможность использовать их при расстановке кадров, приеме на работу, ротации специалистов.

**Ключевые слова:** тип личности, кадровый менеджмент, компетенции, штат аптеки.

**Для цитирования:** Раздорская И. М. Кадровый менеджмент в контексте анализа типов личности сотрудников аптечной организации // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 22 – 28. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.022-028

Research Article

## PERSONNEL MANAGEMENT IN CONTEXT OF ANALYSING THE PHARMACISTS' PERSONALITY TYPES

I. M. Razdorskaya

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Studies have been conducted to optimize the processes of personnel management in pharmacies, to determine the relationship between the type of a pharmacist's personality and the availability of organizational and career competencies. In order to determine the competencies necessary for the work performed, the analysis of the specifics of the pharmacists' work (at the examples of a manager, a pharmacist with higher education, and a pharmacist with secondary professional education) has been carried out. An expert assessment of the questionnaire has been made to assess the significance of five clusters of competencies (will and leadership, interpersonal communication, organizational and strategic skills, self-positioning) in relation to the specifics of the activities at the pharmacy. The relationship between the positions of specialists and the level of development of their competencies has been determined and expressed quantitatively (from 1 to 5 points). There is a low correlation between the indicators of the competencies of the managers and pharmacists. It confirms the need for differenti-



ation in the formation of sets of competencies for training the specialists.

Based on the Lominger competencies model and the results of expert research, the 'Personality type – position' matrix for a pharmacy's manager has been constructed. A personality type was determined by means of the questionnaire of Myers & Briggs test. An algorithm for determining the optimal personality type of a candidate for the position of manager has been presented. Similar calculations can be made for pharmacists with higher education and pharmacists with secondary professional education. The data obtained make it possible to use them in the determination of a working place, hiring, and rotation of specialists.

**Key words:** personality type, HR management, competencies, pharmacy's staff.

**For citation:** Razdorskaya IM. Personnel management in context of analysing the pharmacists' personality types. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2021;1(1):22-28. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.022-028

## Введение

Формирование профессиональной команды, способной отвечать на вызовы фармацевтического рынка является сложным процессом, не всегда поддающимся решению в короткий период времени. Продуктивно работать может организация, кадры которой сформированы не методом проб и ошибок, а с применением научных методов [1].

Определение типа личности сотрудника и соответствующих типу личности компетенций позволяют определить его место в организации, планировать будущую карьеру, направление обучения и самосовершенствования специалиста. В аптечной системе, к сожалению, преобладают эмпирические методы подбора и расстановки кадров, однако традиционные стратегии не приносят существенных результатов.

Даже самые продуктивные и совершенные методы мотивации персонала *аптечной организации* (АО) не сработают, если тип личности специалиста не подходит для должности, занимаемой работником [2]. Значимость типа личности работника и ее влияние на производственные отношения все чаще является проблемой в работе эйчаров и хэдхантеров. Внедрение научных методов в практику кадрового менеджмента представляется нам актуальным. Целью исследования является разработка матрицы «Тип личности – должность», позволяющая определить соответствие между психологическим типом личности и занимаемой должностью специалиста аптечной организации (АО).

## Материалы и методы

Тип личности – это совокупность устойчивых личностных проявлений человека, имеющих в своей основе врожденные характеристики индивидуума. Предлагаемое нами определение типа личности на основе методики Майерс-Бриггс позволяет оценить, какими компетенциями обла-

дает претендент на должность, какие компетенции он сможет развить, а какие ему вряд ли поддадутся [3]. Помимо упомянутой выше методики в исследовании также применялись методы анкетирования, экспертных оценок, статистические методы.

Выделяют четыре оси, по которым исследуется тип личности (табл. 1).

Первая ось (E - I) определяет ориентацию сознания человека: наружу, на внешние объекты (E – экстраверсия), или внутрь, на собственный внутренний мир (I – интроверсия).

Вторая ось (T - F) показывает наш способ принятия решений: через логическое взвешивание альтернатив (T – мышление) или используя эмоции, эмпатию и понимание межличностных отношений (F – чувство).

Третья ось (S - N) отражает способ ориентировки личности в ситуации: ориентировка на материальную информацию (S – сенсорика) или интуитивно порождаемые идеи (N – интуиция).

И, наконец, четвертая ось (J - P) связана со способами подготовки решений, такими как: стремление к порядку, структурирование информации (J – суждение) или спонтанность, привычка действовать по обстоятельствам (P – восприятие) [4].

Объектом исследования нами определены характеристики основных должностей специалистов аптечных организаций (АО). Это руководитель АО, провизор (с высшим образованием) и фармацевт, имеющий среднее специальное образование. Анализ профессиональных стандартов этих должностей дал возможность определить специфику выполняемой ими работы и впоследствии определить необходимые для выполняемой работы компетенции.

Анализ полученной информации позволил сформировать анкету для экспертов (табл. 3), содержащую пять кластеров компетенций.

Таблица 1 / Table 1

**Типы психологических качеств по тесту Майерс-Бриггс**  
Types of psychological traits according to Myers & Briggs test

Характеристика личности	Психологические качества личности			
1. Коммуникабельность	Экстраверт	E	Интроверт	I
2. Способ принятия решения	Мыслительный	T	Чувствующий	F
3. Тип мышления	Сенсорный	S	Интуитивный	N
4. Метод решения проблемной ситуации	Решающий	J	Воспринимающий	P

Таблица 2 / Table 2

**Основные должности и специфика работы сотрудников аптечной организации**  
The main positions and specifics of the pharmacists' work

Должность	Специфика выполняемой работы
Заведующий аптекой	Планирование деятельности АО, организация ресурсного обеспечения, работа с персоналом АО, управление качеством результатов текущей деятельности, организация информационной, консультационной помощи для населения и мед. работников. Управление финансово-экономической деятельностью АО.
Провизор	Оптовая, розничная торговля, отпуск лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента; проведение приемочного контроля поступающих в организацию лекарственных препаратов (ЛП); обеспечение хранения ЛП и других товаров; информирование населения и медицинских работников о ЛП; изготовление ЛП в условиях аптечных организаций.
Фармацевт	Фармацевтическое консультирование; розничная реализация и отпуск ЛП; оформление документации по учету реализации; приемочный контроль в АО; хранение ЛП; изготовление ЛП по индивидуальным прописям врачей и требованиям медицинских организаций, оформление документации по изготовлению и лекарственной формы (для аптек с рецептурно производственными отделами).

Таблица 3 / Table 3

**Кластеры основных компетенций сотрудников аптечных организаций**  
Clusters of the core competencies of the pharmacists

№ п/п	Кластеры	Компетенции	Место (оценка в баллах)
1	Воля и лидерство	Решительность, настойчивость, целеустремленность, выдержка, терпение, стремление к действию, управление конфликтами и трудными подчиненными самостоятельно, умение брать на себя ответственность, ориентация на достижение успеха, способность к обоснованному риску.	(5 – самое значимое, 4 – значимое, 3 – среднее по значимости, 2 – незначимое, 1 – крайне незначимо)
2	Навыки межличностного общения	Эмоциональный интеллект, этика, толерантность, ориентация на клиента, честность и ответственность в отношении с коллегами, работа в команде. умение влиять на других, владение вербальной и невербальной лексикой.	(5 – самое значимое, 4 – значимое, 3 – среднее по значимости, 2 – незначимое, 1 – крайне незначимо)

Продолжение таблицы 3 / Continuation of table 3

№ п/п	Кластеры	Компетенции	Место (оценка в баллах)
3	Организационные навыки	Планирование организация бизнес-процессов. Делегирование. Расстановка приоритетов. Подбор и обучение кадров. Принятие управленческих решений. Управление временем. Мотивация сотрудников. Контроль, знание теории и практики управления. Командный стиль работы.	(5 – самое значимое, 4 – значимое, 3 – среднее по значимости, 2 – незначимое, 1 – крайне незначимо)
4	Стратегические навыки.	Стратегическое и аналитическое мышление. Глобальное видение. Креативность. Управление инновациями. Работа в условиях неопределенности. Быстрая обучаемость и адаптация. Интеллект. Стратегическое планирование. Конструирует миссию и видение.	(5 – самое значимое, 4 – значимое, 3 – среднее по значимости, 2 – незначимое, 1 – крайне незначимо)
5	Самопозиционирование.	Навык презентации себя. Карьера. Формирование репутации, организация своих действий для достижения целей. Формирование харизмы, своего стиля работы и управления.	(5 – самое значимое, 4 – значимое, 3 – среднее по значимости, 2 – незначимое, 1 – крайне незначимо)

Эксперты в количестве 53 человек (руководители крупных аптечных организаций (23 чел.) и провизоры (30 чел.), имеющие практический опыт работы свыше пяти лет, оценили наличие и уровень проявления представленных компетенций. Шкала развития компетенций представлена балльными значениями от 1 (компетенция слабо развита) до 5 баллов – высокий уровень компетенции. Статистическая обработка полученных результатов экспертного анализа позволила построить матрицу соответствия кластеров компетенций и уровней их проявления (выраженных в баллах) для каждой должности (табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

**Взаимосвязь между должностью специалиста и уровнем проявления компетенций**  
Relationship between a specialist's position and availability of his/her competencies

Должности	Кластеры компетенций				
	Воля и лидерство	Общение	Организационные навыки	Стратегия	Самопозиционирование
Зав. аптекой	3,0	2,3	4,6	3,5	1,8
Провизор	3,2	3,8	2,3	2,2	3,4
Фармацевт	3,4	4,6	2,0	1,7	3,2

Коэффициент корреляции ( $k$ ) количественных показателей компетенций зав аптекой с показателями компетенций фармацевтических работников равен 0,13, что подтверждает слабую взаимосвязь между характеристиками этих групп. Между показателями компетенций пяти кластеров провизоров и фармацевтов существует тесная корреляционная связь – коэффициент корреляции ( $k$ ) равен 0,95.

Для определения соответствия между компетенциями и типами личности по Майерс-Бриггс нами использовалась таблица, разработанная на основе модели компетенций «Ломингер» [5, 6] (табл. 5).

Таблица 5 / Table 5

Матрица соответствия кластеров компетенций и типов личности (по Труфанову С.А.)  
Matrix of matching the clusters of competencies and personality types (according to S.A. Trufanov)

Типы личности	Кластеры компетенций				
	Воля и лидерство	Навыки межличностного общения	Организационные навыки	Самопозиционирование	Стратегические навыки
ISFP	2,9	3,3	2,7	3,0	2,4
ISFJ	2,9	3,5	2,5	3,2	1,9
ESTJ	3,1	2,5	3,6	3,2	3,1
ESTP	3,1	2,3	3,9	3,4	3,2
ESFJ	2,8	3,7	2,9	3,6	2,1
ESFP	1,7	3,3	3,3	3,8	2,9
ENFP	1,6	3,5	2,9	3,0	3,2
ENFJ	2,8	3,5	3,0	3,4	2,5
INFJ	3,0	3,2	2,7	3,2	2,9
INFP	3,0	3,0	3,0	3,0	3,1
ENTP	2,8	2,6	3,0	3,0	4,1
ENTJ	2,8	2,4	3,5	3,2	3,9
ISTJ	3,6	2,5	3,1	3,4	2,9
ISTP	2,9	2,7	2,6	3,2	3,4
INTJ	2,7	2,3	2,8	3,2	3,9
INTP	2,6	1,6	2,4	3,6	4,6

Используя данные таблицы 5 как основу и данные таблицы 4 в качестве «весовых показателей», получены показатели для построения матрицы «тип личности – должность» для заведующего аптекой.

Пример расчета показателей матрицы для зав. аптекой.

$$ISFP = (2,9 \text{ из табл. 5} \times 3,0 \text{ из табл. 4}) + (3,3 \text{ из табл. 5} \times 2,3 \text{ из табл. 4}) + (2,7 \text{ из табл. 5} \times 4,6 \text{ из табл. 4}) + (3,0 \text{ из табл. 5} \times 1,8 \text{ из табл. 4}) + (2,4 \text{ из табл. 5} \times 3,5 \text{ из табл. 4}) = 42,5$$

$$ISFJ = (2,9 \times 3,0) + (3,5 \times 2,3) + (2,5 \times 4,6) + (3,2 \times 1,8) + (1,9 \times 3,5) = 40,7$$

Таким же образом проводятся расчеты для 16 типов личности зав. аптекой. Аналогично расчеты могут быть проведены для провизора и фармацевта.

Ранжирование полученных сумм проведено в порядке их убывания (1-е место – оптимальный

тип личности для указанной должности, 16-е место – нежелательный вариант).

### Результаты исследования

Руководитель аптеки/сети или менеджер по кадрам может идентифицировать уровень компетенции претендентов на должности или продвижение специалиста по карьерной лестнице, используя предложенную матрицу. Тип личности определяется путем анкетирования претендента с использованием теста Майерс-Бриггс [7], легко доступного в различных вариантах в интернете, и сравнивается с данными таблицы 6.

Между типами личности зав. аптекой и типами личности фармацевтических работников существует слабая корреляционная связь ( $\kappa=0,47$ ). В свою очередь у провизоров и фармацевтов типы личности сходны ( $\kappa=0,7$ ), что подтверждается содержанием их профессиональных стандартов.

Таблица 6 / Table 6

Матрица «Тип личности – должность».  
'Personality type – Position' Matrix.

Должность	Тип личности															
	ISFP	ISFJ	ESTJ	ESTP	ESFJ	ESFP	ENFP	ENFJ	INFJ	INFP	ENTP	ENTJ	ISTJ	ISTP	INTJ	INTP
Зав. АО	14	16	4	1	13	12	15	8	11	6	3	2	5	10	7	9
Провизор	12	13	6	1	2	10	15	4	7	9	8	5	3	11	14	16
Фармацевт	15	16	9	8	7	11	13	3	1	5	2	4	6	10	12	14

### Обсуждение

В качестве примера представлен алгоритм определения лучшего типа личности и компетенций претендента на должность зав. аптекой:

#### 1-й вариант

Допустим, что претендент на должность зав. аптекой ответил на тест Майерс-Бриггс. Его тип личности определен как ESTP. В соответствии с тестом Майерс-Бриггс это экстравертированный, сенсорный, мыслительный, воспринимающий тип личности. Его девиз: «Предприниматель, реалист до мозга костей». Больше всего у него развиты компетенции группы «Операционные навыки» (3,9 балла) (таблица 5). Навыки межличностного общения (2,3 балла) необходимо совершенствовать. В матрице «Тип личности - должность» (таблица 6) тип ESTP занимает первое место по соответствию на должность руководителя.

#### 2-й вариант

Допустим, что претендент на должность зав. аптекой ответил на тест Майерс-Бриггс. Его тип личности определен как ISFJ. То есть, это интровертированный, сенсорный, чувствующий, решающий тип. Его девиз: «Высокое чувство долга. Помогать другим и делать их счастливее». У данного претендента более всего развиты компетенции группы «Навыки межличностного общения» (3,5 балла). Организационные (2,5 баллов) и стратегические навыки (1,9 баллов) развиты слабо. Тип ISFJ занимает 16-е место, то есть тип личности данного претендента на вакансию руководителя не соответствует требованиям должности.

### Выводы

Матрица «Тип личности - должность» (таблица 6) может использоваться как дополнительный инструмент кадрового менеджмента. Для ка-

ждой фирмы или аптечной организации есть возможность самостоятельно определить набор необходимых компетенций, разделить их по кластерам. Качество и значимость компетенций зависит от знаний и компетенции экспертов.

Разработанная методика даёт возможность руководителю или специалисту по кадрам использовать эти данные при приеме на работу, составлении графика повышения квалификации, ротации кадров или увольнении сотрудников, не обладающих требуемыми компетенциями, а также внутриорганизационного карьерного развития сотрудников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Список литературы

1. Раздорская И.М., Луцок Я.Ю. Комплексная оценка человеческого капитала работников АО: методическое пособие. Воронеж: Кварта; 2015.
2. Раздорская И.М., Жужнева К.В. Анализ влияния типа личности руководителя на эффективность деятельности аптечного предприятия. В сб.: Региональная конференция, посвященная 10-летию факультета ЭУЗД КГМУ «Достижения, проблемы и перспективы экономики и управления здравоохранением»; 20 ноября 2003. Курск; 2003.С. 226-228.
3. Хеджес П. Анализ характера, или типология по Майерс-Бриггс. 16 психологических типов личности. [Пер. с англ. М. Звонарева]. М.: ЭКСМО, 2003.
4. Прибе Х. Какой у Вас тип личности? М.: Бомбора, 2015.
5. Спенсер-мл. Л. М. и Спенсер С.М. Компетенции на работе. Модели максимальной эффективности работы. Пер. с англ. М.: ГИППО, 2009.
6. Труфанов С.А. Формирование и удержание ключевых компетенций организации в системе конкурент-менеджмента. Ростов на Дону: Проф-пресс, 2014.

7. Крeгeр О., Тьюсeн Дж. Почему мы такие? 16 типов личности, определяющих, как мы живем, работаем и любим. М.: Альпина Паблицер, 2018.

## References

1. Razdorskaya IM, Lutsuk YaYu. *Complex evaluation of the human capital of a pharmacy's staff: manual*. Voronezh: Kvarta; 2015. (in Russ).

2. Razdorskaya IM, Zhuzhneva KV. Analysis of the influence of a manager's personality type on the effectiveness of a pharmacy's activity. In: *Regional conference in honor of the 10<sup>th</sup> anniversary of the Faculty of Economics and Healthcare Management of KSMU «Achievements, problems and perspectives of economics and healthcare management»*; 20 Nov 2003. Kursk; 2003. P. 226 – 228. (In Russ).

3. Hedges P. *Analysis of character, or Myers-Briggs types. 16 psychological personality types*. Moscow: EKSMO; 2003. (In Russ).

4. Pribe H. *What is your personality type?* Moscow: Bombora; 2015. (In Russ).

5. Spenser, JR LM, Spenser SM. *Competence at work. Models for superior performance*. Moscow: GIPPO; 2009. (In Russ).

6. Trufanov SA. *Formation and keeping a company's key competences in the system of competition management*. Rostov on Don: Prof-press; 2014. (In Russ).

7. Kroeger O, Thuesen JM. *Type talk. The 16 personality types that determine how we live, love, and work*. Moscow: Alpina Publisher; 2018. (In Russ).

Поступила в редакцию / Received 03.06.2021

Принята к публикации / Accepted 29.06.2021

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

## Сведения об авторе / Information about author



**Инна Михайловна Раздорская** – д.ф.н., профессор кафедры управления и экономики фармации, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

**Inna M. Razdorskaya** – PhD, Professor at the Department of Pharmaceutical Marketing and Management, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**E-mail:** innafarm@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 3236-0430.

**ORCID:** 0000-0002-4784-4206.

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

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

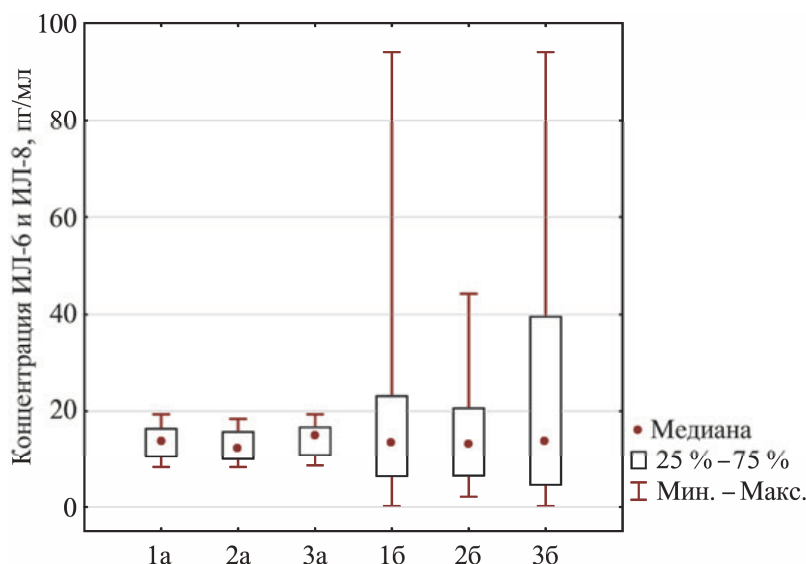
Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 в эякуляте  
Concentration of IL-6 and IL-8 in the ejaculate

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,  $R_1 = 0,137973$ ;  $R_2 = 0,082258$ .

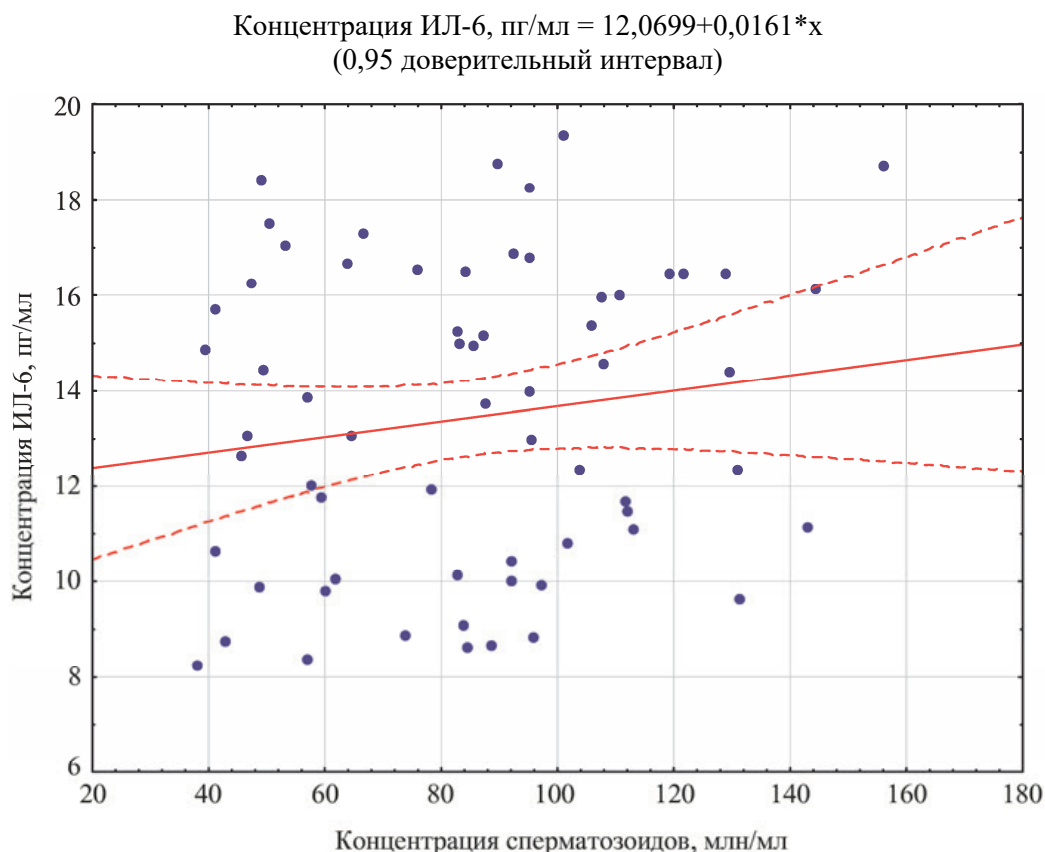


Рис. 2. Зависимость концентрации ИЛ-6 в семенной плазме от концентрации сперматозоидов

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

$$\text{Концентрация ИЛ-8, пг/мл} = 13,4288 + 0,0623 * x$$

(0,95 доверительный интервал)

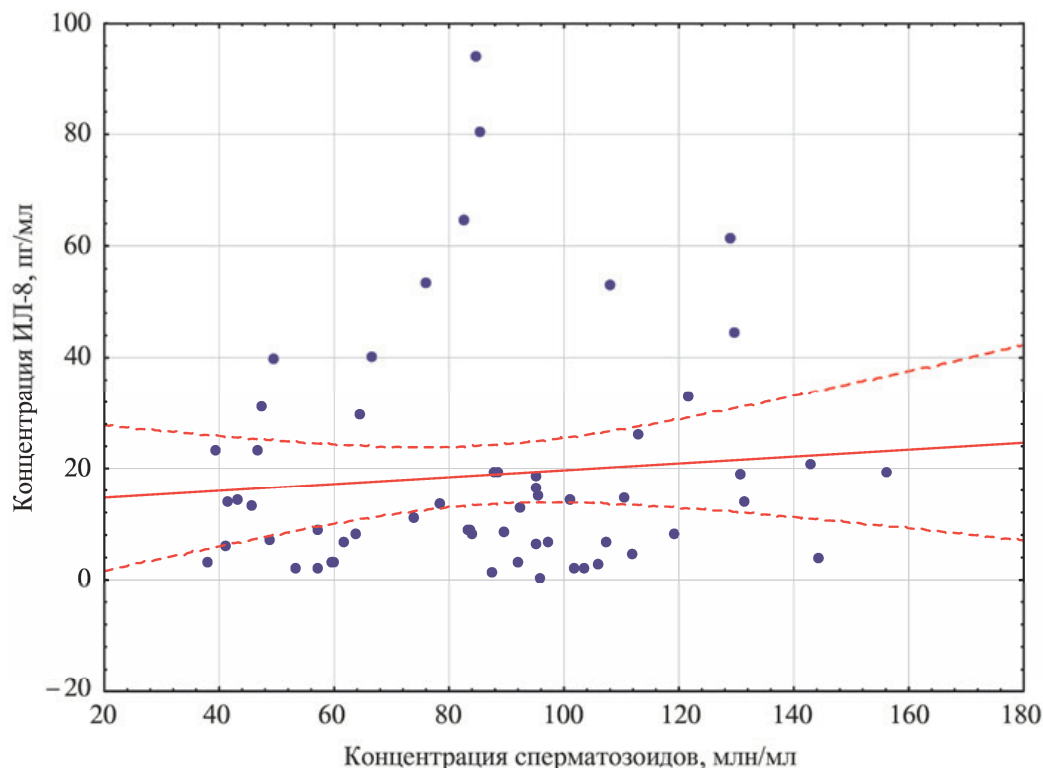


Рис. 3. Зависимость концентрации ИЛ-8 в семенной плазме от концентрации сперматозоидов

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 иммунновоспалительные 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

1. 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
2. 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.
3. 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
4. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М., 2012.
5. 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
6. 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
7. 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.
8. 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
9. Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenashina O.Yu., 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
10. 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
11. 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
12. Галькович К.Р., Sosnin D.Yu. 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 улиностатина 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, Miroshnikov 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. *Sovremennye 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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Original Articles

Научная статья

УДК 57.087.3

DOI: 10.14489/lcmr.2021.01.pp.040-051

# ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

В. А. Сапожков<sup>1,5</sup>, О. Н. Будадин<sup>2</sup>, А. С. Чурилова<sup>3</sup>, Б. Ф. Фалков<sup>3</sup>, Ж. Ю. Сапожкова<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ООО «Медика Продакт», Москва, Россия, v.sapozhkov@westmedica.com

<sup>2</sup>АО «ЦНИИ специального машиностроения», г. Хотьково, Московской обл., Россия, oleg.budadin@yandex.ru

<sup>3</sup>ООО «Медика Продакт», Пермь, Россия, a.churilova@westmedica.com, b.falkov@westmedica.com

<sup>4</sup>Подольский диагностический центр, г. Подольск, Московская область, Россия, icsschool.2019@gmail.com

<sup>5</sup>Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com

В настоящей статье рассмотрены возможности использования искусственных нейронных сетей для решения задач повышения достоверности результатов в клинической лабораторной диагностике. На большом количестве клеточного материала, оцифрованного с помощью системы автоматизации микроскопии, использующей искусственный интеллект, Vision Cyto Pap, была показана высокая диагностическая чувствительность (96 %) и высокая диагностическая точность (89,5 %) результатов анализа.

Большое разрешение и высокая резкость цифровых препаратов, режим просмотра объектов (клеток) в галерее, быстрый доступ к результатам преклассификации и их информативность – все перечисленные факторы в совокупности позволяют более чем в 2,5 раза снизить время оборота теста и уменьшить долю субъективности метода микроскопии. Применение искусственных нейронных сетей не заменяет специалиста: основную роль в установлении диагноза сохраняется за врачом.

Такая концепция указывает на бережное отношение к здоровью специалиста, работающего с микроскопом, на уважительное отношение к его профессионализму, а также подчеркивает персонифицированный подход к пациенту, который нуждается в получении качественного результата анализа в короткие сроки.

**Ключевые слова:** сверточная нейронная сеть, клиническая лабораторная диагностика, сканирующая система, преклассификация, The Bethesda, цитологический скрининг, Vision Cyto Pap, автоматизация, микроскопия, цитология, костный мозг, лейкоцитарная формула.

**Для цитирования:** Сапожков В. А., Будадин О. Н., Чурилова А. С., Фалков Б. Ф., Сапожкова Ж. Ю. Применение искусственных нейронных сетей в клинической лабораторной диагностике // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 40 – 51. DOI: 10.14489/lcmr.2021.01.pp.040-051

Research Article

## APPLICATION OF NEURAL NETWORKS IN MEDICAL DIAGNOSTICS

V. A. Sapozhkov<sup>1,5</sup>, O. N. Budadin<sup>2</sup>, A. S. Churilova<sup>3</sup>, B. F. Falkov<sup>3</sup>, Zh. Yu. Sapozhkova<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>LLC 'Medica Product', Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Research Institute of Special Engineering, Khot'kovo, Moscow Region, Russia

<sup>3</sup>LLC 'Medica Product', Perm, Russia

<sup>4</sup>Privat Medical Centre of Podolsk, Podolsk, Moscow region, Russia

<sup>5</sup>International Cytology School&Innovatory Medical School, Moscow, Russia

This article discusses the possibilities of application of artificial neural networks to solve problems of increasing the diagnostic outcomes in clinical laboratory examination. High diagnostic sensitivity (96 %) and diagnostic accuracy (89.5 %) of the results were shown on a large amount of cellular material digitized by artificial intelligence microscopy automation

system like the Vision Cyto Pap.

The high resolution and sharpness of digital slides, the mode of viewing objects (cells) in the gallery, quick access to the results of preclassification, all of these factors together allow to reduce turnaround time in more than 2.5 times reducing disadvantages of the microscopy.

Application of artificial neural networks does not substitute a doctor's skills. The role in validation of reports eligible only for cytopathologist. This concept indicates a carefully approach for staff working with a microscope, respectful attitude to them professional skills, and highlights a personalized approach to patients..

**Key words:** convolutional neural network, clinical laboratory diagnostics, scanning system, preclassification, microscopy automation, The Bethesda, cytology screening, Vision Cyto Pap, automation, microscopy, cytology, bone marrow, leukocyte formula.

**For citation:** Sapozhkov VA, Budadin ON, Churilova AS, Falkov BF, Sapozhkova ZhYu. Application of neural networks in medical diagnostics. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2021;1(1):40-51. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.040-051

## Введение

Возникновение интереса к *искусственным нейронным сетям* (ИНС) обусловлено работой У. Маккалоха (W. McCulloch) и У. Питтса (W. Pitts) «Логическое исчисление идей, относящихся к нервной деятельности» (1943 г.), в которой предложена математическая модель нейрона и сформулированы принципы построения ИНС согласно разработанной ими модели функционирования головного мозга.

Многие ученые начали предлагать свои решения и новые архитектуры ИНС. Так, например, Д. Хебб (D. Hebb) в 1949 году высказал идеи о характере соединений нейронов мозга и их взаимодействии, представив впервые методы обучения ИНС, а крупный нейрофизиолог Фрэнк Розенблатт (F. Rosenblatt) предложил в 1957 году свою модель нейронной сети – перцептрон и архитектуру первой в мире модели нейрокомпьютера Mark. Однако его работа подверглась жесткой критике со стороны многих заслуженных научных авторитетов того времени (существует мнение, что необоснованно). Одними из них были ранние приверженцы теории ИНС – Минский (M. Minsky) и Пейперт (S. Papert), показавшие несостоятельность теории Розенблатта в 1969 году. Это остановило исследования в этом направлении практически на два десятилетия. В 1982 году американским биофизиком Дж. Хопфилдом была предложена архитектура нейронной сети, моделирующая ассоциативную память (в настоящее время названная его именем), использующая энергетический подход. Это был новый толчок для развития области. В 1986 году Дж. Хинтон (J. Hinton) со своими коллегами опубликовал статью с описанием новой модели нейронной сети и алгоритмом ее обучения [1, 2]. В это же время появились первые коммерческие проекты нейрокомпьютеров.

В настоящее время, с учетом появления новых знаний о деятельности человеческого мозга, появились принципиально новые архитектуры, технологические решения, определены направления исследований, появился широкий спектр задач, которые не под силу решать алгоритмически даже на современных персональных компьютерах.

Процесс использования ИНС можно представить следующим способом. Определяется модель процесса, для которого создается ИНС, действующие факторы и доступная информация. Затем, исходя из определенных условий, определяются правила, методы, модификации весовых коэффициентов – появляется алгоритм обучения. Такая сеть уже способна к обучению и существованию. Под обучением ИНС понимается настройка коэффициентов для эффективного выполнения специализированной задачи. Чаще всего предлагается обучающая выборка (вход-выход) и посредством итеративного приближения ИНС настраивает свои веса необходимым образом.

Несмотря на внешнюю искусственность и академичность подхода к разработке нейронных сетей, применение этого метода дает хороший практический выход в разных областях [1 – 8]. Основным достоинством нейронных сетей считается их обучаемость, что позволяет с их помощью выделять нужные результаты из совокупности данных с большим числом параметров [3].

При проведении исследований следует учитывать, что ИНС не являются панацеей от проблем такого типа, они также могут «ошибаться». ИНС лишь могут помочь при решении трудно формализуемых задач, требуя высококлассного специалиста по разработке архитектуры сети, способного решать вопросы, связанные с проектированием, использованием специализированного программного обеспечения и т.д.

Нейронная сеть может быть представлена как совокупность простых данных нейронов, связанных друг с другом. Для анализа медицинских изображений в качестве входных данных могут использоваться результаты микроскопии в соответствии с методикой получения результатов.

Первоначально, с 1970-х по 1990-е годы, анализ медицинских изображений проводился с применением низкоуровневой обработки пикселей (детекторов границ и алгоритмов наращивания областей) для построения экспертных систем на основе правил, которые решают определенные задачи.

В конце 1990-х гг. были созданы методики с использованием машинного обучения в области анализа медицинских изображений, а также концепция извлечения признаков и применения статистических классификаторов. Компьютерные алгоритмы определяют границу оптимального решения в многомерном пространстве признаков. Этот подход по-прежнему очень популярен и составляет основу многих коммерческих систем анализа медицинских изображений.

Таким образом, наблюдается переход от систем, полностью разработанных людьми, к системам, которые обучаются автоматически с использованием обучающей выборки, из которой извлекаются векторы признаков. Решающее значение в разработке таких систем имеет способ выделения дискриминантных признаков.

Когда данных мало, для создания алгоритма необходимы экспертные знания человека и созданные им правила, основанные на морфологических признаках. По мере роста выборки, участия человека в подготовке алгоритма требуется все меньше. Нейронные сети способны самостоятельно находить закономерности и выделять информативные признаки, т.е. в некотором роде формировать собственные правила и опыт.

Эта концепция лежит в основе алгоритмов глубокого обучения: моделей (сетей), состоящих из многих слоев, которые преобразуют входные данные (например, изображения) в выходные данные (например, наличие / отсутствие болезни).

На сегодняшний день наиболее популярным типом моделей для анализа изображений являются *сверточные нейронные сети* (СНС). Одна из причин успешного применения СНС заключается в том, что сеть автоматически извлекает важные характерные признаки из необработанных входных данных, необходимые для решения задачи. В традиционных алгоритмах машинного обучения такие признаки выделяют вручную, однако при об-

работке больших объемов данных СНС справляется с выделением признаков быстрее и лучше человека.

В процессе обучения нейронные сети просматривают миллионы изображений, создавая иерархическую структуру признаков для классификации объектов. Это итерационный процесс, во время которого ИНС автоматически настраиваются таким образом, чтобы минимизировать ошибку классификации тестовых данных. Для максимальной точности под каждую задачу подбираются архитектура сети (количество и вид слоев, количество фильтров на слой) и параметры обучения. Смысл глубокого обучения – в анализе больших данных, в обобщении человеческого опыта, в нахождении неявных скрытых закономерностей. Сегодня такой подход является передовым для решения задач анализа изображений и по точности достигает уровня человека.

В последнее время появляется все больше исследований, изучающих применение СНС для высокопроизводительных анализов высокой сложности в микроскопии. Приложения глубокого обучения к анализу медицинских изображений сначала начали появляться на семинарах и конференциях, а затем и в журналах. Число академических публикаций по искусственному интеллекту (ИИ) в медицинской диагностике быстро росло в 2015 – 2016 гг.

Сферы применения ИИ включают автоматическую классификацию и сегментацию микроскопических изображений, поиск патологических объектов, шумоподавление, повышение разрешения и прочее. Внедрение ИИ для интерпретации цифровых фотографий, полученных с применением моторизированных микроскопов, стало прорывом в области морфологических исследований. Визуализация и автоматический анализ изображений с использованием ИНС широко и успешно используются в работе *клинико-диагностических лабораторий* (КДЛ) для оценки гематологических и цитологических микропрепаратов. Цифровая микроскопия улучшает диагностический процесс, сокращает время анализа, снижает субъективность полученных результатов и позволяет проводить анализ данных при помощи ИИ [9 – 11]. СНС также использует информацию, не видимую или не очевидную для человека-специалиста. Классификатор не только определяет местонахождение и классифицирует патологические клетки, но и анализирует кадр в целом.

Широкомасштабное внедрение программно-аппаратных средств автоматизации цитологиче-

ского скрининга требует понимания диагностической точности таких устройств. На базе Международной Школы Цитологии (Москва) проведено исследование с целью установления значений главных диагностических параметров одной из представленных на российском рынке систем автоматизации цитологического скрининга – *Vision Cyto Pap (VCPap)*, которая использует ИИС для распознавания клеточного состава в стеклопрепаратах жидкостной цервикальной цитологии, окрашенных по Папаниколау. В задачи исследования входил расчет диагностической чувствительности, специфичности и точности цифровой сканирующей станции.

### Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием четырехлетней базы данных, состоящей из 2000 цифровых препаратов (цифровых копий стеклопрепаратов), содержащих в сумме порядка  $10^7$  клеток. Все препараты были отсканированы с помощью системы VCPap на платформе Vision Pro (система с одновременной загрузкой до 8 слайдов). Объекты, требующие исследования, автоматически отбирались (меткой) и представлялись 7 экспертам-цитологам для валидации. Было реализовано два основных подхода: 1) первоначально это был процесс создания модуля VCPap; 2) после этого был проведено тестирование ИИС путем сканирования 200 цервикальных образцов с последующим ранжированием или предварительной классификации (преклассификации) эпителиальных клеток по системе Бетезда (The Bethesda sys-

tem, 3-я редакция, 2014 г). Образцы, не содержащие клеток, ранжированных как патологические в VCPap, были отнесены к группе отрицательных (*NILM*). Образцы, содержащие от одной до нескольких клеток, ранжированных как патологические, относили к патологическим (*PAT*). На этапе тестирования ИИС сканирующая система VCPap применялась одновременно с визуальным скринингом экспертами. Результаты преклассификации автоматически проходили отбор программой Vision для изучения экспертами-цитологами, за которыми был окончательный диагноз. Для расчета диагностических параметров VCPap, мнение эксперта, полученное в процессе визуальной валидации результатов (экспертное решение) было принято за эталонное, или референсное (P).

Для оценки среднего времени оборота теста в случае использования средств автоматизации микроскопии необходимо было определить среднее время валидации пробы (цифрового препарата). С этой целью производился замер времени работы цитолога с 50 пробами в программном обеспечении VCPap, по результатам которого было рассчитано среднее время валидации препарата.

### Результаты исследования

По итогам двойного параллельного тестирования ИИС было установлено 50 *PAT*-образцов и 150 *NILM*-образцов после оценки экспертами; 67 *PAT*-образцов и 133 *NILM*-образцов по преклассификации VCPap (табл. 1)

Таблица 1 / Table 1

Результаты, полученные с помощью VCPap и экспертного мнения  
Results from VCPap and expert opinion

Тип препарата	Источник данных	
	Мнение эксперта (P)	Преклассификация VCPap
<i>NILM</i> , шт.	150	133
<i>PAT</i> , шт.	50	67
Итого, шт.	200	200

Были введены следующие обозначения:

- *TP* (truth positive) – истинно положительные;
- *TN* (truth negative) – истинно отрицательные;
- *FN* (false negative) – ложно отрицательные;
- *FP* (false positive) – ложно положительные;
- *LP* (lesion positive) – повреждение есть;

- *NL* (lesion negative) – повреждение отсутствует;
- ЦП – цифровой препарат.

Для расчета диагностической чувствительности ( $dSe$ , %), диагностической специфичности ( $dSp$ , %) и диагностической точности ( $dA$ , %) VCPap была построена четырехпольная таблица (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Четырехпольная таблица для последующих расчетов основных диагностических параметров VCPap  
Four-field table for subsequent calculations of the main diagnostic parameters of the VCPap

Мнение эксперта (P)		Результаты	
		Повреждение есть <i>LP</i> (A+C) 50 ЦП	Повреждения нет <i>NL</i> (B+D) 150 ЦП
Результаты	<i>PAT</i> (A+B) 67 ЦП	<i>TP</i> (A) 48 ЦП	<i>FP</i> (B) 19 ЦП
	<i>NILM</i> (C+D) 133 ЦП	<i>FN</i> (C) 2 ЦП	<i>TN</i> (D) 131 ЦП

Согласно мнениям экспертов (P), 50 женщин были «с патологией», 150 женщин были «без патологии». Результаты обследования, проведенного с помощью преклассификации на системе VCPap, выявили 67 женщин «с патологией», 48 из них *TP*, а 19 – *FP*; и 133 женщины «без патологии», 2 из них были *FN* и 131 из них были *TN*.

Результат подсчета (1) диагностической чувствительности системы VCPap  $dSe_{VCP} = 96\%$ , что указывает на высокий показатель результатов истинно положительных среди всех патологических результатов.

$$dSe_{VCP}(\%) = \left( \frac{TP_{VCP}}{LP_3} \right) \times 100\%, \quad (1)$$

где  $LP_3$  – количество препаратов, оцененных экспертом как патологические.

Результат подсчета (2) диагностической специфичности VCPap  $dSp_{VCP} = 87,3\%$ , что говорит о преобладающей доле результатов *TN* среди всех отрицательных результатов.

$$dSp_{VCP}(\%) = \left( \frac{TN_{VCP}}{NP_3} \right) \times 100\%, \quad (2)$$

где  $NP_3$  – количество препаратов, оцененных экспертом как нормальные.

Наиболее важная характеристика теста, которая показывает процент истинных результатов среди всех результатов, или, иными словами, решают вопрос «здоровье или болезнь» – это диагностическая точность VCPap, которая по результатам подсчета (3) составила  $dA_{VCP} = 89,5\%$ .

$$dA_{VCP}(\%) = \left( \frac{TP_{VCP} + TN_{VCP}}{TP_{VCP} + TN_{VCP} + FP_{VCP} + FN_{VCP}} \right) \times 100\% \quad (3)$$

Для оценки среднего времени работы специалиста-цитолога с пробой (цифровым препаратом) в программном обеспечении VCPap производился замер времени, за которое врач выносил свое заключение по каждому из 50 препаратов. В процессе исследования эксперт-цитолог КДЛ обращался к отсканированным препаратам, которые прежде им не просматривались. Выборка препаратов формировалась случайно и содержала как нормальные препараты, так и патологические. Результаты оценки среднего времени представлены в таблице 3.

Видно, что время валидации варьируется. В случае отсутствия патологических клеток в галерее преклассификации VCPap врачу необходимо лишь убедиться лишь с тем, что изображение цифрового препарата резкое и читаемое, и нажать клавишу валидации, что автоматически запускает процесс отправки результата в ЛИС. Весь описанный процесс может занимать от 5 секунд.

Если требуется изучить препарат более досконально: исследовать несколько полей зрения на разном увеличении, провести классификацию клеток в галерее и сформировать текстовое заключение, может понадобиться до 5 минут.

Таблица 3 / Table 3

**Время работы эксперта-цитолога с отсканированными препаратами в VCPap (валидация проб)**  
Working hours of an expert cytologist with scanned samples in VCPap (validation of sample analysis results)

№ препарата	Время, с	Время, мин	№ препарата	Время, с	Время, мин
1	11	0,18	26	47	0,78
2	37	0,62	27	14	0,23
3	17	0,28	28	20	0,33
4	15	0,25	29	13	0,22
5	79	1,32	30	32	0,53
6	11	0,18	31	32	0,53
7	105	1,75	32	49	0,82
8	34	0,57	33	25	0,42
9	46	0,77	34	16	0,27
10	16	0,27	35	119	1,98
11	70	1,17	36	121	2,02
12	17	0,28	37	280	4,67
13	17	0,28	38	51	0,85
14	20	0,33	39	5	0,08
15	51	0,85	40	11	0,18
16	39	0,65	41	27	0,45
17	26	0,43	42	22	0,37
18	58	0,97	43	146	2,43
19	13	0,22	44	26	0,43
20	49	0,82	45	16	0,27
21	32	0,53	46	14	0,23
22	34	0,57	47	39	0,65
23	122	2,03	48	25	0,42
24	19	0,32	49	22	0,37
25	19	0,32	50	41	0,68
			<b>Среднее время</b>	43 с	0,7 мин

## Обсуждение

Оптимальным решением для автоматизации клинической микроскопии стали цифровые системы Vision на базе моторизованных микроскопов (West Medica, Россия-Австрия), разработанные на основе СНС и их глубокого обучения. Первые модули, появившиеся в КДЛ и лабораториях цитопатологии России и зарубежья, стали системы автоматического анализа клеток крови Vision Нема и

костного мозга (КМ) Vision Bone Marrow. Следующим этапом стало применение ИНС для распознавания клеток в цервикальных препаратах, окрашенных по Папаниколау и приготовленных методом жидкостной цитологии – появился модуль VCPap (рис. 1).

Система VCPap представлена на трех основных аппаратных платформах: Assist (Ассист), Pro (Про) и Ultimate (Ультимейт), которые отличаются

количеством стеклопрепаратов, одновременно находящихся в работе: от 1 или 4 препаратов в системах Assist до 200 в Ultimate.

Для телемедицины и консультации с коллегами создана и активно внедряется в повседневную практику медицинской лаборатории облачная (серверная) платформа для работы с результатами преклассификации отсканированных препаратов – Vision Suite (рис. 2), а также онлайн-сервис обуче-

ния и тестирования специалистов КЛД – Vision Expertise (рис. 3).

На большом количестве клеточного материала, оцифрованного с помощью системы автоматизации микроскопии VCPap, использующей искусственный интеллект, была показана высокая диагностическая чувствительность (96 %) и диагностическая точность (89,5 %) результатов анализа.



Рис. 1. Система автоматизации скрининга цитологических препаратов VCPap

Fig. 1. VCPap – automation system for screening of cervical cytology samples

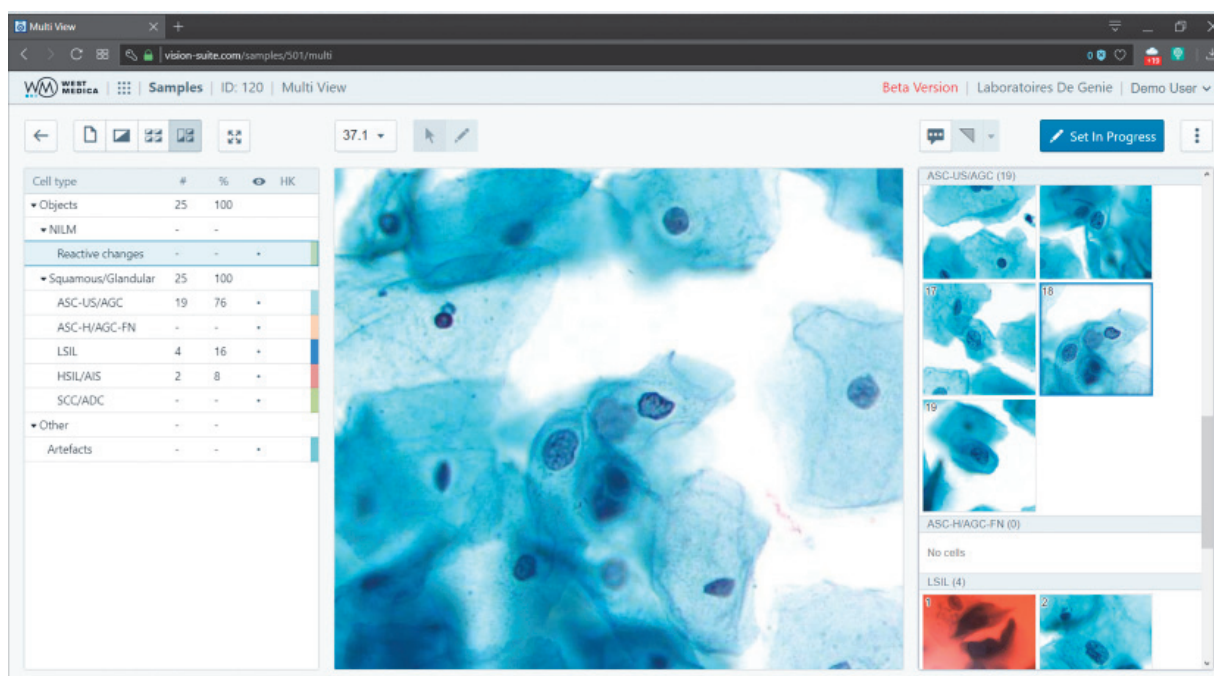
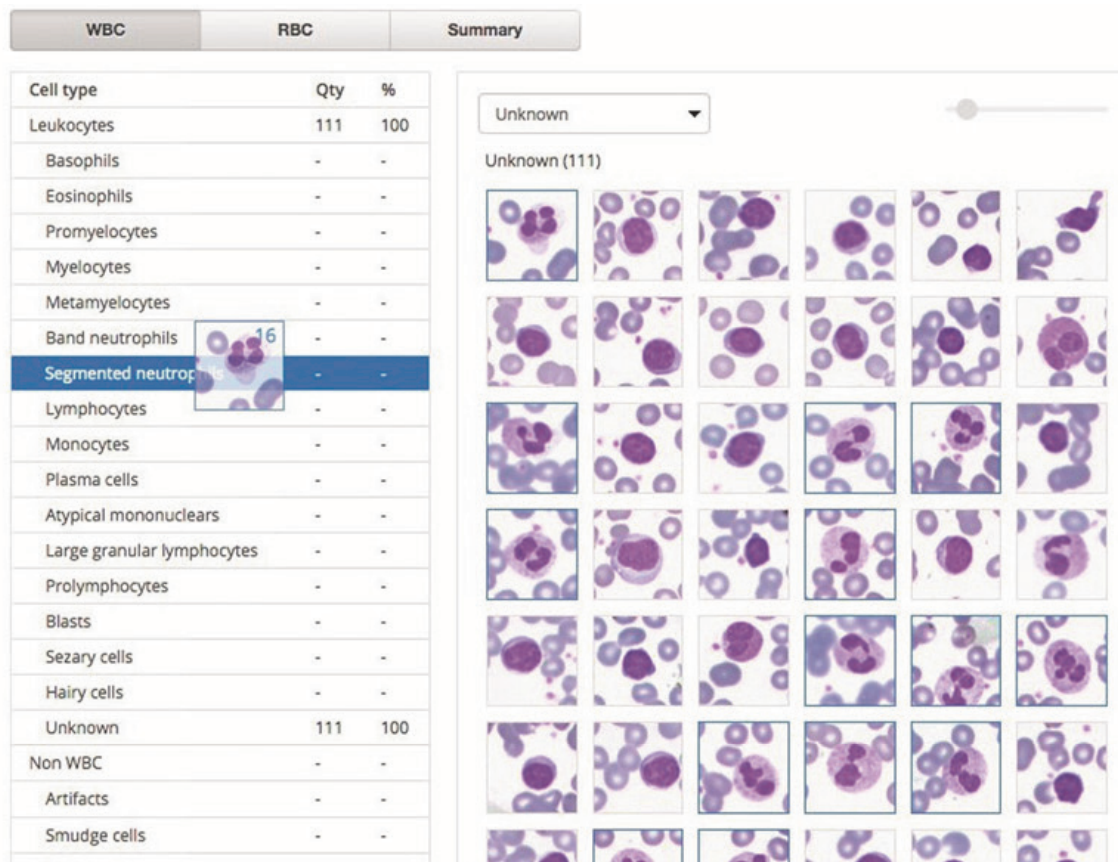


Рис. 2. Сервис для работы с результатами преклассификации отсканированных препаратов – Vision Suite. На рисунке – фрагмент цифрового препарата

Fig. 2. Service for working with the results of scanned samples preclassification – Vision Suite. The figure shows a fragment of a digital slide





**Рис. 3. Онлайн-сервис для обучения и оценки профессионального уровня специалистов медицинской лаборатории. На рисунке – демонстрация распределения клеток крови по категориям лейкоцитарного ряда**

Fig. 3. Online service for training and assessing the professional level of medical laboratory specialists.

The figure shows the distribution of blood cells according to the leukocytes categories

Важно отметить, что подтверждение результатов (окончательная оценка) всегда проводилась цитологом, поэтому основную роль в установлении диагноза сохраняется за специалистом. Большое разрешение и высокая резкость цифровых препаратов, созданных с использованием систем автоматизации микроскопии на основе СНС, режим просмотра объектов (клеток) в галерее, быстрый доступ к результатам преклассификации и их информативность – все перечисленные факторы в совокупности позволяют уменьшить долю субъективности микроскопических методов диагностики. Важно отметить возможность оптимизации производственного процесса медицинской лаборатории за счет сокращения ТАТ на аналитическом этапе лабораторного анализа (TurnAround Time – время оборота теста). Примеры 1 и 2, приведенные ниже, наглядно демонстрируют время на аналитическом этапе лабораторного анализа при традиционном (неавтоматизированном) процессе микроскопии и автоматизированной микроскопии с помощью VCPap.

*Пример 1. Аналитический лабораторный этап. ТАТ при традиционном (неавтоматизированном) процессе микроскопии/1 препарат:*

– микроскопическая диагностика избранных полей окрашенного биоматериала, распределенного на стекле, с помощью бинокулярного микроскопа с фотокамерой – *от 10 мин* (микроскопия, фотографирование, фото-анализ);

– формирование заключения/описания – *от 5 мин*

– получение second opinion (второго мнения) в случае сомнения цитолога – *от 15 мин до 24 ч*, в случае если коллега-цитолог находится удаленно, микроскопическое изображение возможно просмотреть только при передаче стеклопрепарата в «из рук в руки» коллеге;

– внесение результатов в ЛИС и валидация – *от 3 мин*.

*Пример 2. Аналитический лабораторный этап ТАТ автоматизированной микроскопии с помощью VCPap /1 препарат:*

– загрузка стеклопрепаратов в сканирующую систему VCPap — *до 2 мин*;

– автоматическое сканирование всей поверхности окрашенного биоматериала, распределенного на стекле, с помощью цифрового сканирующей системы *VCPap*, автоматическая преклассификация и формирование предварительного заключения (производятся одновременно со сканированием) – до 4 мин;

– просмотр цитологом полученных после преклассификации результатов, валидация результатов – в среднем  $\approx 1$  мин (см. табл. 3);

– получение *second opinion* (второго мнения) в случае получения сомнительного результата – от 15 до 30 мин, в случае если коллега-цитолог находится удаленно, цифровым препаратом можно поделиться через облачную платформу *Vision Suite*;

– автоматическая интеграция готовых результатов в ЛИС – мгновенно (сразу после валидации).

Сравнительная оценка ТАТ, представленная в Таблице 4, демонстрирует преимущества автоматизированной микроскопии на аналитическом лабораторном этапе.

Таблица 4 / Table 4

**Время оборота теста (ТАТ) в случае традиционной микроскопии и применения средств автоматизации микроскопии препаратов цервикальной цитологии**

Test turnaround time (TAT) in the case of traditional microscopy and the use of automation tools for microscopy of cervical cytology samples

Тип ТАТ \ Случай	Пример 1. Традиционная микроскопия	Пример 2. Система автоматизации микроскопии <i>VCPap</i>
Без второго мнения	18 мин	7 мин
При получении второго мнения	33 мин – 24 ч	22 – 37 мин

Полученные данные говорят о возможности уменьшения ТАТ как минимум в 1,5 раза при получении второго мнения и в 2,6 раза при постановке диагноза одним специалистом. Преимущество автоматизированной микроскопии при сложных диагностических случаях, когда необходимо своевременное второе мнение (*second opinion*) эксперта-цитолога, очевидно.

Известно, что увеличение размера выборки влечет за собой уменьшение влияния субъективной оценки отдельных специалистов, следовательно, снижение числа ошибок и неточностей, что позволяет ИНС распознавать большее число патологий и редких нетипичных случаев. Обучение ИНС требует тщательного подбора параметров и намного больших вычислительных ресурсов, чем использование уже готового алгоритма.

Технологии типа *Vision* улучшают диагностический процесс, сокращают время анализа, снижают субъективность полученных результатов. Благодаря им повышается эффективность работы и клинические микроскопические исследования становятся стандартизованными ввиду минимизации ручного труда.

Применение ИИ в цитологии предполагает строгую стандартизацию подготовки препарата, например, использование метода жидкостной ци-

тологии, предпочтительно с автоматизированной пробоподготовкой [11].

## Выводы

При использовании инструментов ИИ в повседневной практике медицинской лаборатории следует понимать их особенности интеграции в рабочий процесс. Диапазон возможностей ИИ полностью определяется обучающей выборкой. Как и любой другой лабораторный инструмент, ИИ требует контроля со стороны пользователя для обеспечения клинической эффективности и безопасности.

Важно помнить, что цифровые технологии и ИИ полностью не заменяют врача. В конечном итоге решение всегда остается за специалистом-профессионалом, который несет юридическую ответственность за поставленный диагноз или заключение. Технологии на основе ИИ существенно облегчают работу медицинского работника - вместо значительных временных затрат на просмотр и анализа сотен тысяч клеток, основной задачей врача станет интерпретация значимых данных и подготовка информации для специалистов смежных специальностей. В то время, как рутинные процессы, требующие последовательного распознавания

объектов в рамках определенного алгоритма, будут выполняться специализированным ИИ.

Затраты на внедрение цифровой микроскопии и методов машинного обучения компенсируются улучшением диагностики и производительности.

Применение ИНС для визуализации и анализа препаратов обеспечивает высокое качество выполнения исследования за счет однозначной идентификации, точности анализа и правильности внесения результатов исследования; ускоряет процесс выдачи результатов, позволяет свести к минимуму влияние субъективного фактора, а также дает возможность перераспределить нагрузку сотрудников лаборатории, не расширяя штата при увеличении количества выполняемых исследований. ИИ оптимизирует рабочий процесс и повышает эффективность лаборатории, сокращая вероятность ошибок и позволяя специалистам сосредоточить внимание на наиболее сложных случаях. Такая концепция указывает на бережное отношение к здоровью специалиста, работающего с микроскопом, на уважительное отношение к его профессионализму, а также подчеркивает персонализированный подход к пациенту, который нуждается в получении качественного результата анализа в короткие сроки.

### Список литературы

1. Абрамова Е. В., Будадин О. Н., Лебедев О. В. Применение нейронных сетей в тепловом неразрушающем контроле // Вопросы оборонной техники. Серия 15. Композиционные неметаллические материалы в машиностроении. 2010. № 1. С. 60 – 67.
2. Созыкин А. В. Обзор методов обучения глубоких нейронных сетей // Вестник ЮУрГУ. Серия Вычислительная математика и информатика. 2017. Т. 6. № 3. С. 28 – 59.
3. Абрамова Е. В. Оптимизация диагностических систем теплового контроля. Дис. доктора технических наук. Москва; 2011. Доступно по: [https://new-disser.ru/\\_avtoreferats/01005084775.pdf](https://new-disser.ru/_avtoreferats/01005084775.pdf) (дата обращения 15.06.2021).
4. Семенов Ю. А. Электронная пресса и нейронные сети. Москва: ИТЭФ; 1994.
5. Анапольский Л. Ю. и др. Решение линейного алгебраического уравнения с помощью нейронной сети Хопфилда // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. 1994. Т. 37(3-4), С. 51 – 56.
6. Баршдорф Д. Нейронные сети и нечеткая логика. Новые концепции для технической диагностики неисправностей // Приборы и системы управления. 1996. Т. 2, С. 48 – 53.
7. Юдашкин А. А. Бифуркации стационарных решений в синергетической нейронной сети и управление распознаванием образов // Автоматика и телемеханика. 1996. Т. 11, С. 139 – 147.

8. Aversa F. et al. Identification of Cosmic Ray Electrons and Positrons by Neural Networks // *Astroparticle Phys.* 1996. Vol. 5(2), P. 111-117.

9. Odorico R. Neural 2.00 - A Program for Neural Net and Statistical Pattern Recognition // *Comput. Phys. Commun.* 1996. Vol. 96(2-3), P. 314-330.

10. Никонов В.В. Использование нейросетевых технологий для определения количественного состава вредных веществ в воздушном бассейне атмосферы по данным ик-спектрометрии // Экологические системы и приборы. 2010. № 5, С. 16 – 19.

11. PCR News – главный портал о молекулярной диагностике. [Internet]. EASYPREP: жидкостная цитология против рака шейки матки. Доступно по: <https://pcr.news/stati/easyrep-zhidkostnaya-tsitologiya-protiv-raka-sheyki-matki/> (дата обращения 15.06.2021).

12. Черушов И. В. Повышение эффективности информационно-измерительной системы комплексной безопасности зданий и сооружений: Дис. кандидата технических наук. Москва; 2012. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005045581#?page=1>. (дата обращения 15.06.2021).

### References

1. Abramova EV, Budadin ON, Lebedev OV. Primenenie nejronnyh setej v teplovom nerazrushayushchem kontrole. *Military Enginery. Issue 15. Composite non-metallic. materials in mechanical engineering.* 2010;1:60-67. (In Russ).
2. Sozykin AV. Obzor metodov obucheniya glubokih nejronnyh setej. *Vestnik YUUrGU. Seriya Vychislitel'naya matematika i informatika.* 2017;6(3):28-59.
3. Abramova EV. *Optimizaciya diagnosticheskikh sistem teplovogo kontrolya* [dissertation]. Moscow; 2011. Available at: [https://new-disser.ru/\\_avtoreferats/01005084775.pdf](https://new-disser.ru/_avtoreferats/01005084775.pdf). Accessed: 15 June 2021. (In Russ).
4. Semenov UA. *Elektronnaya pressa i nejronnye seti.* Moscow: ITEF; 1994. (In Russ).
5. Anapolskij LU, et al. Reshenie linejnogo algebraicheskogo uravneniya s pomoshchyu nejronnoj seti Hopfilda. *Journal of Instrument Engineering.* 1994;37(3-4):51-56. (In Russ).
6. Barshdorf D. Nejrionnye seti i nechetskaya logika. Novye koncepcii dlya tekhnicheskoy diagnostiki neispravnostej. *Instruments and Systems: Monitoring, Control, and Diagnostics.* 1996;2:48-53. (In Russ)
7. Yudashkin AA. Bifurkacii stacionarnyh reshenij v sinergeticheskoy nejronnoj seti i upravlenie raspoznavaniem obrazov. *Automation and Remote Control.* 1996;11:139-147. (In Russ).
8. Aversa F, et al. Identification of Cosmic Ray Electrons and Positrons by Neural Networks. *Astroparticle Phys.* 1996; 5(2):111-117.
9. Odorico R. Neural 2.00 - A Program for Neural Net and Statistical Pattern Recognition. *Comput. Phys. Commun.* 1996;96(2-3):314-330.

10. Nikonov VV. Ispolzovanie nejrosetevyh tekhnologij dlya opredeleniya kolichestvennogo sostava vrednyh veshchestv v vozdušnom bassejne atmosfery po dannym ik-spektrometrii. *Ecological Systems and Devices*. 2010;(5):16-19.

11. PCR News – glavnyj portal o molekulyarnoj diagnostike [Internet]. *EASYPREP: zhidkostnaya citologiya protiv raka shejki matki*. Available at:

<https://pcr.news/stati/easyprep-zhidkostnaya-tsitologiya-protiv-raka-sheyki-matki/>. Accessed: 15 June 2021. (In Russ).

12. Cherushov IV. *Povyshenie effektivnosti informacionno-izmeritel'noj sistemy kompleksnoj bezopasnosti zdaniy i sooruzhenij* [dissertation]. Moscow; 2012. Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005045581#?page=1>. Accessed: 15 June 2021. (In Russ).

Поступила в редакцию / Received 04.06.2021

Принята к публикации / Accepted 07.07.2021

#### Вклад авторов.

В. А. Сапожков: 20 % участия в работе над главами «Введение» и «Заключение», 60 % участия в работе над главами «Результаты» и «Обсуждение», 100 % участия в оформлении статьи по правилам для авторов.

О. Н. Будадин: 80 % участия в работе над главой «Введение», 20 % участия в работе над главой «Материалы и методы», 30 % участия в работе над главой «Заключение».

А. С. Чурилова: 40 % участия в работе над главой «Материалы и методы», 20 % участия в работе над главой «Результаты».

Б. Ф. Фалков: 20 % участия в работе над главой «Обсуждение», 50 % участия в работе над главой «Заключение».

Ж. Ю. Сапожкова: 40 % участия в работе над главой «Материалы и методы», 20 % участия в работе над главой «Результаты», 20 % участия в работе над главой «Обсуждение», 20 % участия в работе над главой «Заключение», 100 % участия в написании абстрактов на русском и на английском.

#### Authors' contributions.

V. Sapozhkov: 20 % participation in the work on the chapters "Introduction" and "Conclusion", 60 % participation in the work on the chapters "Results" and "Discussion", 100 % participation in the design of the article according to Author Guidelines.

O. Budadin: 80 % participation in the work on the chapter "Introduction", 20 % participation in the work on the chapter "Materials and methods", 30 % participation in the work on the chapter "Conclusion".

A. Churilova: 40 % participation in the work on the chapter "Materials and methods", 20 % participation in the work on the chapter "Results".

B. Falkov: 20 % participation in the work on the chapter "Discussion", 50 % participation in the work on the chapter "Conclusion".

Zh. Sapozhkova: 40 % participation in the work on the chapter "Materials and methods", 20 % participation in the work on the chapter "Results", 20 % participation in the work on the chapter "Discussion" 100 % participation in writing abstracts in *RUS* and *ENG*.

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

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

**Финансирование.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Financing.** The study was performed without external funding..

## Сведения об авторах / Information about authors



**Владислав Александрович Сапожков** – Инженер группы аналитических систем сервисного центра, ООО «Медика Продакт»; Начальник Департамента Научно-исследовательской лаборатории клинических разработок Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия

**Vladislav A. Sapozhkov** – Engineer of the analytical systems group of the service center LLC 'Medica product'; Head of R&D Department, International Cytology School&Innovatory Medical School, Moscow, Russia

**E-mail:** v.sapozhkov@westmedica.com. **SPIN РИНЦ:** 8362-2836.

**ORCID:** 0000-0001-7894-2901



**Олег Николаевич Будадин** – доктор технических наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ и премии Правительства РФ, главный научный сотрудник АО «ЦНИИ специального машиностроения», Хотьково, Московской обл., Россия.

**Oleg N. Budadin** – Doctor of Technical Sciences, Professor, Laureate of the State Prize of the Russian Federation and the Prize of the Government of the Russian Federation, Researcher in Chief of the Central Research Institute of Special Engineering, Khot'kovo, Moscow Region, Russia.

**E-mail:** oleg.budadin@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 5209-2607.

**ORCID:** 0000-0003-3789-3861



**Анна Святославовна Чурилова** – Руководитель группы разработки искусственного интеллекта отдела разработки ПО, ООО «Медика Продакт», Пермь, Россия.

**Anna S. Churilova** – Head of the Artificial Intelligence Development Group of the Software Development Department LLC 'Medica Product', Perm, Russia.

**E-mail:** a.churilova@westmedica.com. **SPIN РИНЦ:** 3029-5350

**ORCID:** 0000-0002-2247-6611



**Борис Фимович Фалков** – Директор разработки ПО, ООО «Медика Продакт», Пермь, Россия.

**Boris F. Falkov** – Director of Software Development, LLC 'Medica Product', Perm, Russia.

**E-mail:** b.falkov@westmedica.com. **SPIN РИНЦ:** 9469-0189.

**ORCID:** 0000-0003-4766-8203



**Жанна Юрьевна Сапожкова** – к.м.н, руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия; заведующий Подольским диагностическим центром, г. Подольск, Московская область, Россия.

**Zhanna Yu. Sapozhkova** – MD, PhD, International Cytology School, Head, Senior Lecturer, Moscow Russia; Privat Medical Centre of Podolsk, Moscow Region, Head of Clinical Lab, doctor/cytologist, Podolsk, Moscow region, Russia.

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

**ORCID:** 0000-0003-3068-2260

## РЕФЕРАТИВНЫЕ ОБЗОРЫ

Abstract Reviews

Обзор  
УДК 616-06  
DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.052-056

# РЕНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: МЕХАНИЗМЫ И БИОМАРКЕРЫ

**В. В. Вельков**

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, Россия, vvv@diakonlab.ru

Краткий обзор факторов риска развития ренальных осложнений при COVID-19, особенностей развития острого повреждения почек у больных коронавирусной инфекцией. Особое внимание уделяется механизмам прямого инфицирования почек вирусом SARS-CoV-2 и биомаркерам для дифференциальной диагностики гломерулярной и тубулярной дисфункции у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, острое повреждение почек, протеинурия, креатинин, цистатин С, гипоальбуминемия, цитокиновый шторм, сепсис, биомаркеры, гломерулярная дисфункция, тубулярная дисфункция, гломерулосклероз, тубулярный некроз.

**Для цитирования:** Вельков В. В. Ренальные осложнения коронавирусной инфекции COVID-19: механизмы и биомаркеры // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 52 – 56. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.052-056

Review

## RENAL COMPLICATIONS OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION: MECHANISMS AND BIOMARKER

**V. V. Velkov**

Diakon JSC, Pushchino, Moscow region, Russia

The brief review dealing with risks of the development of renal complications in patients with COVID-19, peculiarities of acute kidney injury development in patients with coronavirus. The special attention is given to the mechanisms of the direct infection of kidney by coronavirus SARS-CoV-2 and to the biomarkers for differential diagnostics of glomerular and tubular dysfunction in patients with COVID-19.

**Key words:** coronavirus, COVID-19, acute kidney injury, proteinuria, creatinine, cystatin C, hypoalbuminemia, cytokine storm, sepsis, biomarkers, glomerular dysfunction, tubular dysfunction, glomerulosclerosis, tubular necrosis.

**For citation:** Velkov VV. Renal complications of COVID-19 coronavirus infection: mechanisms and biomarkers. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(1):52-56. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.052-056

После вспышки в декабре 2019 года инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, пожар пандемии COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019 – коронавирусное

заболевание 2019 года) быстро распространился по планете. По состоянию на 25 мая 2021 количество заболевших во всем мире составило 167 848 205 человек, из которых умерло –

3 485 788. Число научных статей, посвященных исследованию COVID-19, по состоянию на 25 мая 2021 составляет 137 901 (NCBI PubMed).

Согласно текущим представлениям существует пять классов ответов организма на COVID-19.

Класс 1 – типичный ответ, 38 %. Умеренно повышенный *C-реактивный белок* (СРБ), стабильная лимфопения, самый низкий уровень неблагоприятных исходов.

Класс 2 – быстрый гипервоспалительный ответ у пожилых пациентов, 9 %. При поступлении в стационар отмечаются: а) высокие уровни лейкоцитов и нейтрофилов, которые затем снижаются; б) высокий уровень СРБ, который быстро нарастает, в) высокие уровни тромбоцитов. Самая высокая летальность.

Класс 3 – прогрессирующий воспалительный ответ, 37 %. Сходен с типичным ответом, но с более высоким СРБ.

Класс 4 – воспалительный ответ с повреждением почек. Выраженная лимфопения, умеренно повышенный (и повышающийся) СРБ, тяжелая ренальная недостаточность.

Класс 5 – гипервоспалительный ответ с повреждением почек у пожилых пациентов, 6 %. Очень высокий и повышающийся СРБ. Тяжелая ренальная недостаточность, которая со временем может смягчаться [1].

### COVID-19: частота ренальных осложнений

Согласно мета-анализам, развитие *острого повреждения почек* (ОПП) происходит весьма часто. Чем тяжелее инфекция, тем выше вероятность развития ОПП. При анализе данных 30639 пациентов, частота ОПП составляла 28 % (22 % – 34 %), у пациентов *отделений интенсивной терапии* (ОИТ) 46 % (35 % – 57 %), *ренальная заместительная терапия* (РЗТ) проводилась у 9 % (7 % – 11 %) больных [2]. В другом исследовании было показано, что среди 14732 пациентов ОПП развилось у 29,3 %; при этом ОПП первой стадии у 51,7 %, ОПП второй стадии у 9,5 %; ОПП третьей стадии у 38,7 %, РЗТ применялась у 17,1 %. Смертность при COVID-19 с ОПП составляла 51,6 % против 8,6 % при COVID-19 без ОПП [3]. Мета-анализ данных 449 пациентов, поступивших с COVID-19, было установлено, что ОПП развилось у 36,6 %. При этом ОПП первой стадии было диагностировано у 46,5 %, второй стадии у 22,4 %, третьей стадии у 31,1 %, из них 14,3 % нуждались в РЗТ. ОПП было диагностировано у 89,7 % пациентов, находившихся на ИВЛ, и у 21,7 % не находившихся на ИВЛ [4].

В целом, при COVID-19 основными факторами риска развития ОПП третьей стадии является наличие критического заболевания и системного воспаления. ОПП развивается у 97,3 % пациентов ОИТ, для которых характерны респираторная недостаточность, необходимость в ИВЛ и высокие уровни провоспалительных биомаркеров [5].

### Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует почки

Основным рецептором для проникновения коронавируса COVID-19 является *ангиотензин-превращающий фермент 2* (АПФ2), который находится на поверхности клеток различных органов. Именно с АПФ2 связывается S-белок оболочки вируса (т.н. «шип»), который затем обеспечивает проникновение вируса в клетку [6] и в эндотелий микрососудистой системы (7). В целом, коронавирус способен инфицировать не только легкие, но и сердце [8] и почки [9]. То, что COVID-19 прямым образом инфицирует почки, развивается в них, доказано с помощью различных методов:

1) аутопсия образцов, взятых от лиц, умерших от COVID-19. Показано наличие в почках тяжелых тубулярных повреждений;

2) гибридизация *in situ*. Показано, что вирусные РНК синтезируются и накапливаются преимущественно в канальцах и частично в клубочках;

3) иммунохимия. Обнаружено, что вирусные нуклеокапсиды и S-белки присутствуют в канальцах;

4) иммуногистохимия. Показано, что в канальцах действительно накапливаются вирусные нуклеокапсиды и S-белки;

5) иммунофлуоресценция. Подтверждено, что антигены нуклеокапсиды и S-белков связаны с рецепторами АПФ2, расположенными в канальцах [9 – 11].

Более того, показано, что у пациентов с подтвержденной инфекцией (назофарингеальные мазки) в моче обнаруживается белок S (шип, ответственный за внедрение вируса в клетки с рецептором АПФ2 [12].

Так же, есть еще одно доказательство – прямое определение вирусной РНК SARS-CoV-2 в моче с помощью полимеразной цепной реакции (RT PCR). Диагностика проводилась и в мазках носоглотки. Положительные тесты в моче наиболее частыми были у пациентов ОИТ [13]. В целом, при COVID-19 наиболее частыми ренальными осложнениями являются острый тубулярный некроз и фокально-сегментарный гломерулосклероз [14].

### COVID-19: протеинурия и гипоальбуминемия

При поступлении с тяжелой протеинурией весьма высоки риски перевода пациентов в ОИТ, на ИВЛ и проведение РЗТ [15,16]. Существенно, что для COVID-19 весьма эффективным прогностическим показателем является гипоальбуминемия. Альбумин – это отрицательный реактант острой фазы воспаления. Гипоальбуминемия связана с такими тяжелыми осложнениями, как острая сердечная недостаточность, сепсис, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, ОПП. Определение сывороточного альбумина рекомендуется проводить при поступлении для своевременного выявления риска развития состояний, угрожающих жизни [17].

### COVID-19: биомаркеры ренальных осложнений

Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику и мониторинг гломерулярной и тубулярной дисфункции.

Для диагностики гломерулярной дисфункции рекомендуется измерение в крови следующих показателей:

- сывороточный креатинин;
- азот мочевины крови;
- протеинурия;
- цистатин С.

Для диагностики тубулярной дисфункции, рекомендуется измерение в моче следующих биомаркеров:

бета-2-микроглобулина ( $\beta$ 2-microglobulin,  $\beta$ 2MG);

N-ацетил- $\beta$ -d-глюкоамидазы (NAG N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase);

ретинол-связывающего белка (retinol binding protein - RBP);

белка связывающего жирные кислоты печеночного типа (liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP);

молекулы повреждения почек – KIM-1 (kidney injury molecule 1);

цистатина С [18 – 20].

После выписки из стационара функция почек весьма часто полностью не восстанавливается. Так, из 5216 госпитализированных пациентов, 32 % имели ОПП, 12 % из них находились на РЗТ. После выписки у 47 % из них уровни сывороточного креатинина до исходных значений не восстановились [21].

В другом исследовании показано, что у 35 % из 1993 пациентов через 6 месяцев после выписки была сниженная скорость клубочковой фильтрации. Таким образом, лицам, перенесшим COVID-19, рекомендуется мониторинг ренальной функции [22].

### Заключение

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует почки и вызывает в них гломерулярные и тубулярные повреждения: фокально-сегментарный гломерулосклероз и острый тубулярный некроз.

Для диагностики этих повреждений необходимо измерение уровней биомаркеров гломерулярной и тубулярной дисфункции.

### Список литературы

1. Zakeri R., Pickles A., Carr E., et al. Biological responses to COVID-19: Insights from physiological and blood biomarker profiles // *Curr Res Transl Med*. 2021 Feb 3. Vol. 69, N2. 103276. DOI: 10.1016/j.retram.2021.103276
2. Silver S.A., Beaubien-Souligny W., Kishibe T., et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis // *Kidney Med*. 2021 Jan-Feb. Vol. 3, N1. P. 83-98. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008
3. Charytan D.M., Parnia S., Khatri M., et al. Incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York City // *Kidney Int Rep*. 2021 Apr. Vol. 6, N4. P. 916-927. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.036
4. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 // *Kidney Int*. 2020 Jul. Vol. 98, N1. P. 209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006
5. Hardenberg J.B., Stockmann H., Aigner A., et al. Critical illness and systemic inflammation are key risk factors of severe acute kidney injury in patients with COVID-19 // *Kidney Int Rep*. 2021 Apr. Vol. 6, N4. P. 905-915. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.011
6. Saba L., Gerosa C., Fanni D., et al. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Dec. Vol. 24, N23. 12609-12622. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24058
7. Maruhashi T., Higashi, Y. Pathophysiological association of endothelial dysfunction with fatal outcome in COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. N22. 5131. <https://doi.org/10.3390/ijms22105131>
8. Bailey A.L., Dmytrenko O., Greenberg L., et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis // *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Apr. Vol. 6, N4. P. 331-345. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002
9. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N Engl J Med*. 2020 Aug 6. Vol. 383, N6. P. 590-592. DOI: 10.1056/NEJMc2011400
10. Wang M., Xiong H., Chen H., Li Q., et al. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *Kidney Dis (Basel)*. 2021 Mar. Vol. 7, N2. P. 100-110. DOI: 10.1159/000512683
11. Diao B., Wang C., Wang R., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Nat Commun*. 2021 May 4. Vol. 12, N1. 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1



12. George S., Pal A.S., Gagnon G., et al. Evidence for SARS-CoV-2 spike protein in the urine of COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. 2021 January 31. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250637
13. de Souza S.P., Silveira M.A.D., Souza, et al. Evaluation of urine SARS-COV-2 RT-PCR as a predictor of acute kidney injury and disease severity in patients with critical COVID-19 // *J Int Med Res*. 2021 May. Vol. 49, N5. 3000605211015555. DOI: 10.1177/03000605211015555
14. Ahmadian E., Hosseiniyan Khatibi S.M., et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms // *Rev Med Virol*. 2021 May. Vol. 31, N3. e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176
15. Karras A., Livrozet M., Lazareth H., et al. Proteinuria and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective single-center study // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb 23. Vol. 16, N4. P. 514-521. DOI: 10.2215/CJN.09130620
16. Bassoli C., Oreni L., Ballone E., et al. Role of serum albumin and proteinuria in patients with SARS-CoV-2 pneumonia // *Int J Clin Pract*. 2021 Apr. Vol. 75, N4. e13946. DOI: 10.1111/ijcp.13946
17. Viana-Llamas M.C., Arroyo-Espliguero R., Silva-Obregón J.A., et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: an early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study // *Med Clin (Engl Ed)*. 2021 May 7. Vol. 156, N9. P. 428-436. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.12.015
18. Temiz M.Z., Hacibey I., Yazar R.O. Altered kidney function and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: a prospective pilot study // *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.10.20249079
19. Yildirim C., Ozger H.S., Yasar E., et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients // *Nephrology (Carlton)*. 2021 Jun. Vol. 26, N6. P. 513-521. DOI: 10.1111/nep.13856
20. Sun D.Q., Wang T.Y., Zheng K.I., et al. Subclinical acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective cohort study // *Nephron*. 2020. Vol. 144, N7. P. 347-350. DOI: 10.1159/000508502
21. Bowe B., Cai M., Xie Y., et al. Acute Kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19 // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 31. Vol. 16, N1. P. 14-25. DOI: 10.2215/CJN.09610620
22. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021 Jan 16. Vol. 397, N10270. P. 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2023;3(1):83-98. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008. Review.
3. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, et al. Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):916-927. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.036. Review.
4. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Review.
5. Hardenberg JB, Stockmann H, Aigner A et al. Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2021;6(4):905-915. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.011.
6. Saba L, Gerosa C, Fanni D, et al. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12609-12622. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24058. Review.
7. Maruhashi, T.; Higashi, Y. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 5131. DOI: 10.3390/ijms22105131. Review.
8. Bailey AL, Dmytrenko O, Greenberg L et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(4):331-345. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002.
9. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. DOI: 10.1056/NEJMc2011400
10. Wang M, Xiong H, Chen H, et al. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(2):100-110. DOI: 10.1159/000512683. Review.
11. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021; 12(1):2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1.
12. George S, Pal AS, Gagnon G, et al. Evidence for SARS-CoV-2 Spike Protein in the Urine of COVID-19 Patients. *medRxiv preprint*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250637.
13. de Souza SP, Silveira MAD, Souza et al. Evaluation of urine SARS-COV-2 RT-PCR as a predictor of acute kidney injury and disease severity in patients with critical COVID-19. *J Int Med Res*. 2021;49(5):3000605211015555. DOI: 10.1177/03000605211015555.
14. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM et al., Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2023;31(3):e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176. Review.
15. Karras A, Livrozet M, Lazareth H et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(4):514-21. DOI: 10.2215/CJN.09130620.
16. Bassoli C, Oreni L, Ballone E, et al. Role of serum albumin and proteinuria in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4): e13946. DOI: 10.1111/ijcp.13946.

## References

1. Zakeri R, Pickles A, Carr E, et al. Biological responses to COVID-19: Insights from physiological and blood biomarker profiles. *Curr Res Transl Med*. 2021;69(2):103276. DOI: 10.1016/j.retram.2021.103276.
2. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review

17. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;156(9):428-436. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.

18. Temiz MZ, Hacibey I, Yazar RO. Altered kidney function and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: A prospective pilot study. *medRxiv preprint*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.10.20249079.

19. Yildirim C, Ozger HS, Yasar E, et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(6):513-521. DOI: 10.1111/nep.13856.

20. Sun DQ, Wang TY, Zheng KI et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nephron*. 2020;144(7):347-350. DOI: 10.1159/000508502.

21. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, et al. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):14-25. DOI: 10.2215/CJN.09610620.

22. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021Jan 16;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

**Поступила в редакцию / Received** 02.06.2021

**Принята к публикации / Accepted** 30.06.2021

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

#### Сведения об авторе / Information about author



**Василий Васильевич Вельков** – к.б.н., директор по науке АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, Россия.

**Vasily V. Velkov** – Ph.D., Director for Science of JSC ‘DIAKON’, Pushchino, Moscow region, Russia.

**E-mail:** vvv@diakonlab.ru.

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

### Review Articles

Обзор  
УДК 616.64  
DOI: 10.14489/icmp.2021.01.pp.057-068

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ. МАРКЕРЫ. Часть I

Ж. Ю. Сапожкова<sup>1,2</sup>, Г. А. Милованова<sup>2,3</sup>, О. И. Пацап<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com

<sup>2</sup>Подольский диагностический центр, Подольск, Россия,

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, g.milovanova2018@gmail.com

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва, Россия, cleosnake@yandex.ru

В настоящее время клиническая лабораторная диагностика мужского бесплодия является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса в сфере репродуктивной медицины. В данном реферативном обзоре представлена информация о новых и традиционных иммунологических, клеточных, биохимических и других маркерах эякулята человека. К сожалению, в настоящее время в силу отсутствия обновленных клинических рекомендаций по диагностике мужского и женского бесплодия, все чаще применяются неинформативные алгоритмы и несовместимые критерии оценки. Такая ситуация приводит к противоречивым дискуссиям, где ставится под сомнение диагностическая функция лабораторных маркеров и тестов. В целях углубленного изучения возможных причин мужской infertility и субфертильности необходим постоянный поиск инновационных подходов, предложение рациональных решений на основе уже существующих и новых и лабораторных маркеров.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, биомаркеры, лабораторная диагностика..

**Для цитирования:** Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Пацап О.И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры. Часть I // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1, № 1. С. 57 – 68. DOI: 10.14489/icmp.2021.01.pp.057-068

Review

## LABORATORY DIAGNOSTICS OF MALE INFERTILITY. BIOMARKERS. Part I

Zh. Yu. Sapozhkova<sup>1,2</sup>, G. A. Milovanova<sup>2,3</sup>, O. I. Patsap<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>International Cytology School, Head, Senior Lecturer, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Privat Medical Centre of Podolsk, Podolsk, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies FMBA, Moscow, Russia

Currently, clinical laboratory diagnostics of male infertility is an integral part of the diagnostic process in the field of reproductive medicine. This review provides information about novel and traditional immunological, cellular, biochemical and other markers of human semen, which are used in the complex laboratory diagnostics of male infertility. Unfortunately, at present, due to the lack of updated clinical guidelines for male and female infertility diagnostics, uninformative algorithms and incompatible assessment criteria are increasingly used. This situation leads to controversial discussions, where the diagnostic functions of laboratory tests and markers are questioned. That is why the constant search is needed for innovative diagnostic approaches aimed at in-depth study of the pathogenesis of male infertility and subfertility.

**Key words:** male infertility, biomarkers, laboratory diagnostics.

**For citation:** Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Patsap OI. Laboratory diagnostics of male infertility. Biomarkers. Part I. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2021;1(1):57-68. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.057-068

Сегодня клиническая лабораторная диагностика с каждым днем приобретает статус неотъемлемой и первостепенной во всех сферах медицины, в том числе и репродуктивной.

По данным литературы, причины мужского бесплодия могут быть разнообразными - генетические, иммунологические и др. Кроме того, на фертильность мужчины влияют любое системное заболевание, многочисленные факторы окружающей среды и образ жизни [1].

Диагностическая оценка возможных причин мужской инфертильности и субфертильности основана на лабораторных исследованиях. В настоящее время в силу отсутствия обновленных клинических рекомендаций по диагностике мужского и женского бесплодия, все чаще применяются неинформативные алгоритмы и несовместимые критерии оценки. Такая ситуация приводит к противоречивым дискуссиям, где ставится под сомнение диагностическая функция лабораторных тестов и маркеров. В этой связи, повышение профессиональной компетентности междисциплинарного сообщества врачей в целях верной интерпретации отдельных параметров и анализов комплексного анализа эякулята человека (АЭяЧ) является необходимым.

В реферативном обзоре представлена информация о новых и традиционных иммунологических, клеточных, биохимических и других маркерах эякулята человека, которые используются в комплексной лабораторной диагностике мужского бесплодия. Важно подчеркнуть, что согласно результатам многолетних исследований и разработок, АЭяЧ заслуживает особого внимания ввиду неинвазивного подхода к процедуре исследования, подтверждающего или исключающего как мужской фактор бесплодия, так и статус инфекционного носительства пациентов [2-5].

**Эндокринная регуляция функции яичек.** Тестостерон, синтезируемый клетками Лейдига (КЛ), подавляет как системные, так и тестикулярные иммунные ответы на аутоантигены [6, 7]. Более того, тестостерон может воздействовать на клетки Сертоли (КС) через рецептор андрогенов (АР), экспрессируемый на этих клетках. Мышиные модели клеточно-специфического подавления АР в КС приводят к нарушению иммунной привилегии яичек, что приводит к остановке сперматогенеза [8].

С другой стороны, наличие воспалительных факторов в яичках также может влиять на функцию КЛ, тем самым оказывая влияние на секрецию тестостерона при возникновении орхита. Сообщается, что *фолликулостимулирующий гормон* (ФСГ), продуцируемый гипофизом, регулирует пролиферацию КС [9, 10], которые, в свою очередь, способствуют проникновению макрофагов в семенные каналцы, секретирующих набор цитокинов, что приводит к апоптозу сперматогоний [11].

По данным литературных источников, распространенность иммуноопосредованного бесплодия, обусловленного присутствием в эякуляте аутоантител, которые иммобилизуют или агглютинируют сперматозоиды, составляет 4 % – 6 % [12, 13, 14]. Эти аутоантитела называют *анти-спермальными антителами* (АСА).

С одной стороны, следуя мировым публикациям, при врожденном двустороннем отсутствии семявыносящего протока, а также после вазэктомии аутоантитела к сперматозоидам выявляются более чем у 50 % пациентов. Некоторые ученые рассматривают доказательства неубедительными в пользу индукции аутоантител после инфекционно-воспалительного процесса половых путей [15, 16]. Вопреки многочисленным дискуссиям мировое профессиональное сообщество полагает, что АСА направлены против антигенов сперматозоидов и способны нарушать их функции. АСА, хотя и не являются абсолютной причиной бесплодия, тем не менее, могут способствовать снижению вероятности зачатия [17]. Более того, определение АСА включено в перечень стандартных тестов диагностики мужского и женского бесплодия [18 – 22] и в обязательный перечень обследования супружеской пары перед проведением экстракорпорально-го оплодотворения (ЭКО) [23].

Вследствие нарушения гематотестикулярного барьера (ГТБ) у мужчин АСА могут обнаруживаться в семенной жидкости. Это важная находка в случае, когда все остальные параметры спермы в норме. Выявление АСА на живых сперматозоидах – это общепринятая методика определения аутоиммунного ответа. Не установлено взаимосвязи между АСА и снижением концентрации или подвижности сперматозоидов, но выявлено нарушение функции сперматозоидов вследствие присоединения АСА к их мембране: связываясь с по-

верхностью сперматозоидов, АСА могут нарушать их проникновение через *cumulus* и/или *zona pellucida* (ZP) – видоспецифический гликопротеиновый слой яйцеклетки. Кроме того, связывание АСА может стать причиной агглютинации сперматозоидов.

АСА могут присутствовать у гомосексуалистов и ВИЧ-инфицированных мужчин. К возможным факторам риска появления АСА у мужчин можно отнести травмы мочеполовых органов, крипторхизм, варикоцеле, *инфекции, передаваемые половым путем* (ИППП) [24]. Было установлено, что при ИППП инфицированная патогенными бактериями семенная жидкость насыщается микроорганизмами, которые могут вызывать провоспалительный ответ; такой эякулят не способен обеспечить достаточный уровень иммуносупрессии, поэтому у женщин-партнёров также могут появиться АСА [25].

АСА подразделяются: 1) по характеру действия антител: агглютинирующие, цитотоксические, иммобилизирующие; 2) по классу иммуноглобулинов: IgG – имеют системное происхождение, IgA – синтезируются местно в репродуктивном тракте, IgM – появляются при значительных повреждениях ГТБ; нарушение ГТБ может быть в результате травмы, инфекции, низкодозной хронической радиации [26].

Показаниями для определения АСА являются наличие агглютинации, олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия, некрозооспермия, азооспермия; повторный отрицательный посткоитальный тест (АСА нарушают проникновение и продвижение сперматозоидов в слизь цервикального канала); неустановленная причина бесплодия; реконструктивная операция вазовазостомии после вазэктомии; любая инвазивная процедура/исследование у партнера женского пола; *вспомогательные репродуктивные технологии* (BPT) для коррекции протокола.

Среди антигенов, специфичных для бесплодных мужчин, было выявлено двенадцать (12) белков сперматозоидов. Протеомный анализ позволил идентифицировать двадцать семь (27) антигенов сперматозоидов человека, о которых ранее не сообщалось [24]. Предполагается, что выявленные белки могут быть причиной иммуноопосредованного бесплодия, в частности провоспалительные цитокины, антитела к ламинину, белки теплового шока (Heat shock proteins/HSP) на поверхности сперматозоидов, а именно Hsp-60; мембранный антиген сперматозоидов CD52, богатый цистеином секреторный белок 2 (CRISP-2), дипептидаза

3 (DPEP3), простасомы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) и др. [18].

**Простасомы** – органеллы, секретируемые эозинофилами эпителиальных клеток ацинусов простаты. Они участвуют в защите сперматозоидов против иммунного ответа в женском репродуктивном тракте. Свойство сперматозоидов транспортировать прикрепленные простасомы позволило предположить, что они являются новым видом антигенов АСА. Циркулирующие человеческие АСА распознают простасомы. Среди двенадцати (12) идентифицированных простасомальных антигенов иммунодоминантными оказались пролактин-индуцибельный белок (частота встречаемости 95%) и кластерин (частота встречаемости 85%), тогда как остальные десять (10) встречались спорадически [27]. Возможно, это причина более частых находок АСА в семенной плазме по сравнению с определением на сперматозоидах.

**DPEP3** – член семейства мембраносвязанных дипептидаз, ее тестикулярная форма является гликозилированным гомодимером с дисульфидными связями, экспрессируется герминативными тестикулярными клетками. Обнаружено, что DPEP3 образует комплексы с Ts4-иммунореактивными молекулами (антитела к акросомальному региону сперматозоидов из хвоста придатка яичек), такими как TEX101, на поверхности сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов в тестикулах.

**CRISP-2** – поверхностный белок сперматозоидов, необходимый для их взаимодействия с яйцеклеткой. Показано, что анти-CRISP-2-антитела снижают фертильность *in vitro*, приводя к иммобилизации сперматозоидов. Сообщалось о перекрестно реагирующих антителах, распознающих CRISP-2 и антиген 5 яда ос рода *Dolichovespula* (Vesv5) в человеческой сыворотке. У MAR+ пациентов была обнаружена более высокая частота аллергических реакций против яда перепончатокрылых и более высокий уровень перекрестно реагирующих с Vesv5 и CRISP-2-антител. Интересно, что очищенные АСА из MAR+ образцов сывороток пациентов реагировали с обеими типами антигенов – Vesv5 и CRISP-2. АСА связываются с поверхностью сперматозоидов, в том числе с головкой сперматозоидов, где локализуется CRISP-2. Предполагается, что MAR+ пациенты могут иметь более высокий риск развития аллергии к осиному яду или наоборот, у пациентов с аллергией к осиному яду может возникнуть аутоиммунитет.

**Мембранный антиген сперматозоидов CD52** был обнаружен на мононуклеарных клетках

крови (в том числе лимфоцитах и моноцитах) и на минорной популяции полиморфноядерных лейкоцитов. CD52-подобная молекула секретируется эпителием придатков яичек, а затем встраивается в мембрану сперматозоидов во время переноса в дистальную часть придатка.

#### ***HSP на поверхности сперматозоидов.***

Плазматическая мембрана сперматозоидов, как известно, имеющая решающее значение для оплодотворения, разделена на домены головки, средней и хвостовой частей. Тем не менее, молекулярный состав мембраны сперматозоида и ее изменения при прохождении половых путей, капацитации и акросомальной реакции в настоящее время является малоизученным. Выявлено девяносто восемь (98) белков на плазматической мембране сперматозоидов человека, которые были доступны для маркировки биотином и радиоактивным йодом. Было идентифицировано семь (7) членов из четырех (4) различных семейств HSP, в том числе HYOU1 (ORP150), HSPC1 (HSP86), HSPA5 (Bip), HSPD1 (HSP60) и несколько изоформ двух специфичных для тестикул HSP70 шаперонов HSPA2 и HSPA1L. Антисыворотка к тестикулоспецифическому HSPA2 шаперону взаимодействует с тремя 65-kDa HSPA2 изоформами и тремя высокомолекулярными поверхностными белками (78 kDa, 84 kDa и 90–93 kDa). Эти белки вместе с семью (7) формами белка 65-kDa HSP70, взаимодействуют с антиспермальными IgG-антителами, которые блокируют экстракорпоральное оплодотворение у человека. Три (3) из поверхностных антигенов человеческих сперматозоидов иммунопреципитируют с кроличьей антисывороткой против линейного пептидного эпитопа хламидий HSP70. Результаты показывают, что ряд HSP шаперонов доступны для мечения на поверхности человеческих сперматозоидов. Некоторые из них имеют эпитопы, сходные с хламидийным HSP70, что предполагает связь между ИППП, иммунитетом к HSP70 и репродуктивной функцией.

***Антитела к ламинину.*** Ламинины – гликопротеины базальной мембраны, большие тримерные белки, вовлеченные в различные биологические процессы, включая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также в формирование структурирующей сети базальной мембраны. Ламинин-1 – это самый ранний синтезируемый компонент (уже на стадии бластоцисты), формирующий структурную сеть во время эмбриогенеза, который играет важную роль в эмбриональном развитии, имплантации и плацентации. Ламинин-1 локализован во внутренней

клеточной массе и базальной мембране трофобластической оболочки. Во время имплантации ламинин-1 экспрессируется в хорионической базальной мембране и мембране Рейхерта вблизи эктоплацентарного конуса. При недостаточности  $\alpha 1$  цепи ламинина-1 эмбрион погибает, т. к. дефицит этого белка приводит к дефекту формирования мембраны Рейхерта и невозможности миграции и адгезии клеток эмбриона и образования эпителия. Самосборка и образование плотной сети ламинином-1 необходимы для поддержания структуры базальной мембраны. Показано, что IgG-антитела к ламинину-1 в значительной степени ассоциированы с выкидышами (по некоторым данным до 30 % женщин с рецидивирующим выкидышем первого триместра имели эти антитела). Антитела к ламинину-1 негативно влияют на процессы ранней стадии беременности, такие как имплантация эмбриона, эмбриогенез, васкуляризация и/или плацентарный транспорт нутриентов.

У 44 % мужчин с олигоастенозооспермией повышенные уровни IgG-антител к ламинину-1 в семенной плазме были обнаружены в сочетании с повышенным содержанием незрелых форм сперматид. При этом не наблюдалось корреляции между повышенным уровнем IgG-антител к ламинину-1 и положительным тестом на агглютинацию спермы.

***Провоспалительные цитокины.*** Установлено, что макрофаги имеют ключевую роль в выработке провоспалительных цитокинов [28 – 31].

У бесплодных мужчин, в частности, с олигоспермией, обнаружены значительно более высокие концентрации макрофагального белка воспаления 1 альфа (MIP-1 $\alpha$ ) и TNF- $\alpha$  в семенной плазме, чем у здоровых фертильных мужчин. Установлено, что в группе ACA + пациентов уровни MIP-1 $\alpha$  и TNF- $\alpha$  в сперме были значительно выше по сравнению с ACA «-» группой. Таким образом, концентрации MIP-1 $\alpha$  и TNF- $\alpha$  в семенной плазме тесно связаны с показателями качества спермы и их обнаружение помогает оценить тяжесть мужского бесплодия и скорректировать лечение [32].

Различные ***клеточные и биохимические маркеры*** были предложены в качестве показателей инфекционного воспаления мужских половых путей. В сперме нейтрофильные лейкоциты (гранулоциты)/пероксидазо-положительные клетки (ППК) значительно коррелируют с уровнем провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  [33]. Одновременное присутствие патогенов и лейкоцитов было связано с высоким уровнем IL-8 и TNF- $\alpha$ , тогда как IL-6 был более связан с наличием лейкоцитов. Анти-HSP-60 антитела положи-

тельно коррелируют с IL-6 и IL-8. Наличие АСА высоко ассоциировано с ростом анти-HSP-60-антител. Таким образом, тип цитокинов, присутствующих в сперме, будет зависеть от единственного или одновременного присутствия лейкоцитов и/или патогенных микроорганизмов. Установлено, что наряду с макрофагами, ППК усиливают образование активных форм кислорода (АФК), приводя к перекисному повреждению сперматозоидов [34].

**Цинк, нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза, лимонная кислота и фруктоза** – дополнительные маркеры секреции ДМПЖ, которые можно измерить в семенной жидкости и получить информацию об их функциональном состоянии. Снижение концентрации этих маркеров может указывать на инфекцию, дефицит андрогенов или обструкцию мужского уrogenитального тракта.

**Цинк** играет большую роль в метаболизме РНК и ДНК, передаче сигнала, экспрессии генов и регуляции апоптоза [35]. Его антиоксидантные свойства обусловлены способностью замедлять образование перекиси водорода и гидроксильных радикалов благодаря антагонизму окислительно-восстановительных переходных металлов (железо и медь). Установлено, что концентрация цинка в семенной плазме значительно выше у фертильных мужчин, чем у субфертильных [36]. Считается, что цинк оказывает защитное действие на структуру сперматозоидов. Нарушения строения жгутика сперматозоидов, такие как гипертрофия и гиперплазия фиброзной оболочки, нарушение строения аксонем, дефекты внутренних микротубулярных динеиновых ручек и аномальная или отсутствующая средняя часть – все это связано с дефицитом цинка [37]. Количество цинка (норма  $\geq 2,4$  нмоль / эякулят) отражает секреторную способность простаты.

Основная доля активности  **$\alpha$ -глюкозидазы** в сперме, а конкретнее – ее нейтрального изофермента (в норме нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза  $\geq 20$  мЕ / эякулят), зависит от секреции придатками яичка [38]. У пациентов с азооспермией и нормальным уровнем андрогенов в периферической крови активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в семенной плазме является надежным маркером вклада придатков яичка в эякулят. У мужчин с азооспермией при двухсторонней обструкции между придатками яичка и эякуляторным каналом наблюдаются очень низкая активность  $\alpha$ -глюкозидазы в семенной плазме [39]. В то же время, если азооспермия вызвана нарушениями процесса сперматогенеза (задержкой созревания сперматозоида) или обструкцией между придатками яичка и сетью

яичка, активность  $\alpha$ -глюкозидазы находится в пределах нормы. Таким образом, определение содержания нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в семенной плазме нормально вирилизированных мужчин с азооспермией позволяет дифференцировать основные причины данного состояния [40]. Низкая активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в семенной плазме пациентов с олигозооспермией может отражать частичную обструкцию придатков яичка, ассоциированную с инфекциями или воспалительным заболеванием [41,42].

В процессе онтогенеза и, особенно с момента полового созревания, в *секрете предстательной железы* (СПЖ) резко возрастает содержание **лимонной кислоты**, которая разжижает эякулят, активирует гиалуронидазу, что в свою очередь, способствует проникновению сперматозоидов в яйцеклетку. Определение лимонной кислоты в семенной жидкости дает информацию о секреторной функции предстательной железы. Низкую концентрацию лимонной кислоты ( $<2-3,5$  ммоль/л) находят у мужчин с ИППП. Оценка простатической функции позволяет определить субклинические варианты простатита, негативно влияющие на мужскую фертильность и предотвратить передачу инфекции женщине-партнеру [43, 44].

**Фруктоза** – главный источник энергии для сперматозоидов. Ее образование почти полностью происходит в семенных пузырьках под влиянием андрогенов, и поэтому по ее концентрации можно судить о секреторной функции семенных пузырьков. Быстрота расщепления фруктозы – фруктолиз, связан с подвижностью и жизнеспособностью сперматозоидов. Обнаружение нормального уровня фруктозы (норма  $\geq 13$  ммоль/эякулят) подтверждает наличие семенных пузырьков и исключает врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков (Congenital bilateral absence of the vas deferens/CBAVD) или редко встречающуюся обструкцию семявыносящего протока. Низкая концентрация фруктозы встречается у пациентов с низким уровнем андрогенов, указывает на CBAVD или отсутствие семенных пузырьков, на обструкцию семявыносящего протока в результате воспалительных заболеваний (вместе с малым объемом эякулята и нарушением коагуляции спермы) и на воспаление семенных пузырьков. Важно определить концентрацию фруктозы при азооспермии, когда сочетание низкого уровня фруктозы, кислотности эякулята (рН) и высокого содержания лимонной кислоты указывают на CBAVD.

Если у пациента на фоне бесплодия отсутствуют проявления синдрома Кляйнфельтера, необ-

ходимо определить содержание фруктозы в семенной жидкости и ФСГ в сыворотке. При концентрации ФСГ выше верхней границы нормы в 1,5 раза, дальнейшее обследование не имеет смысла в виду высокой вероятности тяжелого необратимого повреждения семенных канальцев. В этом случае показана вазография для оценки семявыносящих путей и биопсия яичек для установления наличия сперматогенеза [45 – 47].

Существует ряд дополнительных маркеров, определяющих способность сперматозоидов к оплодотворению. Одними из них являются **акросомальный белок**, позволяющий оценить целостность акросом сперматозоидов и фермент **акрозин**. Акросома – структура сперматозоида, расположенная на вершине его головки, содержит набор ферментов (гиалуронидаза, акрозин), среди которых важное место принадлежит акрозину. **Акрозин** – специфическая для сперматозоидов трипсиноподобная акросомальная протеиназа, которая находится в слабо связанном акросомном мешочке. Большая часть акрозина ( $\geq 93\%$ ) присутствует в сперматозоидах человека в неактивной зимогенной форме, называемой проакрозином. Система проакрозин-акрозин помогает сперматозоидам проникать через ЗР. Акрозин высвобождается во время акросомальной реакции. При оплодотворении, в момент соприкосновения сперматозоида с яйцеклеткой, содержимое акросомы высвобождается и растворяет ЗР, обеспечивая гаплоидному ядру сперматозоида вход в яйцеклетку; мембрана акросомы образует трубчатые выпячивания, которые проникают через растворенный участок оболочек в кортикальный слой ооплазмы, осуществляя активацию ооцита. Этот процесс известен как акросомальная реакция.

Исследования показали, что общая активность акрозина положительно коррелирует с успешностью оплодотворения *in vitro*, а низкая его активность, наоборот, ассоциирована с отклонением в результатах теста пенетрации яйцеклетки. Около 7% случаев мужского бесплодия связаны с нарушением акросомальной реакции. Нарушение целостности акросом или отсутствие внутриакросомального белка делают оплодотворение невозможным. Акрозиновая активность эякулята человека не зависит от других параметров спермы, таких как концентрация, двигательная активность сперматозоидов и их морфология. Таким образом, оценка общей активности акрозина может рассматриваться как дополнительный чувствительный биохимический маркер для клинической оценки необъяснимого мужского бесплодия [48,49].

В настоящее время отсутствуют регистрационные удостоверения в РФ на наборы реагентов вышеперечисленных биохимических маркеров, поэтому эти в эякуляте разрешены только в научных целях (информация актуальна на момент выхода публикации).

**Окислительное повреждение спермы.** Кислород обеспечивает сперматозоидам должную функциональную способность пенетрировать ооциты, что связано с высоким уровнем окислительного метаболизма. Однако, кислород и его метаболиты могут изменять клеточные функции, тем самым представляя угрозу жизни клеток. В виду того, что сперматозоиды содержат большие количества полиненасыщенных жирных кислот [50] и очень чувствительны к окислительному повреждению, перекисное окисление липидов мембраны сперматозоида индуцирует активные формы кислорода (АФК) – одноатомные молекулы, называемые свободными радикалами, которые могут повреждать митохондриальную энергетическую систему сперматозоида. Присутствие АФК является патофизиологическим признаком окислительного стресса [51].

Свободные радикалы способны подавлять сперматогенез на уровне повреждения ДНК и индуцировать апоптоз в примордиальных половых клетках; в зрелых сперматозоидах могут вызывать нарушение их основных функций, включая акросомальную реакцию и пенетрацию ооцита [52, 53], что может приводить к снижению в спермограмме всех четырех главных показателей: концентрации, общего числа, подвижности и морфологии сперматозоидов.

Образование свободных радикалов приводит к нарушению функции эякулята, что в 30 – 80% случаев приводит к мужскому бесплодию [54]. Приблизительно у 25% мужчин с субфертильностью в анализе спермы обнаруживается повышение уровня свободных радикалов, мерой которого служат АФК [55]. Следовательно, АФК должны инактивироваться непрерывно, но должны оставаться лишь небольшие количества для поддержания нормальной клеточной функции.

Одним из следствий окислительного стресса на молекулярном уровне является окислительное повреждение нуклеиновых кислот, вызванное действием АФК. Среди многих окислительных повреждений ДНК одним из наиболее исследованных соединений является **8-ОН-дезоксигуанозин** (8-OHdG) – модифицированный нуклеозид, являющийся клинико-лабораторным маркером ОС. Установлено, что качество бластоцисты связано с уровнем 8-OHdG и, соответственно, с исходами ВРТ.



## Заключение

Диагностическая значимость различных маркеров и тестов в биоматериале «эякулят» является фундаментальной для создания новых стратегий профилактики и лечения мужского бесплодия. В целях повышения конкурентоспособности с мировыми производителями, упрощения получения формальных разрешающих документов, неотъемлемым шагом будет являться государственное стимулирование отечественных разработок наборов реагентов и молодого научно-практического потенциала России для постоянного поиска инновационных диагностических подходов, направленных на углубленное изучение патогенеза мужской инфертильности и субфертильности.

## Список литературы

1. Leisegang K., Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? // *Andrologia*. 2021. V. 53. No. 1. e13595. DOI: 10.1111/and.13595
2. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И. Модификация аналитического этапа спермограммы // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65. № 2. С. 106-110. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-106-110
3. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И., Долгов В.В. Унификация процедур цитохимического окрашивания эякулята для определения фертильности мужчины // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2020. Т. 9. № 1–2. С. 41-49. DOI: 10.34883/PI.2020.9.1.026
4. Сапожкова Ж.Ю. Способ микроскопической диагностики качества спермы после седиментации эякулята: Патент на интеллектуальную собственность, 2019. © 2 686685. URL: <http://new.fips.ru>
5. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И. Способ комбинированного измерения концентрации пероксидазоположительных клеток (нейтрофильных гранулоцитов) и сперматозоидов в эякуляте человека с использованием вариаций на основе цитохимического окрашивания: Патент на интеллектуальную собственность, 2020. © 2 726207
6. Fijak M., Pilatz A., Hedger M.P., et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? // *Hum Reprod Update*. 2018. V. 24. No. 4. P. 416-441. DOI: 10.1093/humupd/dmy009
7. Avellar M.C.W., Ribeiro C.M., Dias-da-Silva M.R., Silva E.J.R. In search of new paradigms for epididymal health and disease: innate immunity, inflammatory mediators, and steroid hormones // *Andrology*. 2019. V. 7. No. 5. P. 690-702. DOI: 10.1111/andr.12654
8. Page S.T., Plymate S.R., Bremner W.J., et al. Effect of medical castration on CD4+ CD25+ T cells, CD8+ T cell IFN-gamma expression, and NK cells: a physiological role for testosterone and/or its metabolites // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 290. No. 5. P. E856-E863. DOI: 10.1152/ajpendo.00484.2005
9. Cannarella R., Mancuso F., Condorelli R.A., et al. Effects of GH and IGF1 on Basal and FSH-Modulated Porcine Sertoli Cells In-Vitro // *J. Clin. Med.* 2019. V. 8. No. 6. P. 811. Published 2019 Jun 6. DOI: 10.3390/jcm8060811
10. Meroni S.B., Galardo M.N., Rindone G., et al. Molecular Mechanisms and Signaling Pathways Involved in Sertoli Cell Proliferation // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. No. 10. P. 224. Published 2019 Apr 16. DOI: 10.3389/fendo.2019.00224
11. Wang X.X., Ying P., Diao F., et al. Altered protein prenylation in Sertoli cells is associated with adult infertility resulting from childhood mumps infection // *J. Exp. Med.* 2013. V. 210. No. 8. P. 1559-1574. DOI: 10.1084/jem.20121806
12. Tüttelmann F., Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder // *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3<sup>rd</sup> ed. / eds. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. Heidelberg: Springer, 2009. P. 90–96.
13. Mazumdar S., Levine A.S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Fertil. Steril.* 1998. V. 70. No. 5. P. 799-810. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00302-1
14. Chamley L.W., Clarke G.N. Antisperm antibodies and conception // *Semin Immunopathol.* 2007. V. 29. No. 2. P. 169-184. DOI: 10.1007/s00281-007-0075-2
15. Bohring C., Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis // *Hum. Reprod.* 2003. V. 18. No. 5. P. 915-924. DOI: 10.1093/humrep/deg207
16. Marconi M., Pilatz A., Wagenlehner F., et al. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? // *Eur. Urol.* 2009. V. 56. No. 4. P. 708-715. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.001
17. Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Alexeev R.A., et al. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelelectomy // *Andrology*. 2014. V. 2. No. 6. P. 847-855. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00254.x
18. Sikka S.C., Hellstrom W.J. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure // *Asian. J. Androl.* 2016. V. 18. No. 3. P. 392-401. DOI: 10.4103/1008-682X.179161
19. Verón G.L., Molina R.I., Tissera A.D., et al. Incidence of Sperm Surface Autoantibodies and Relationship with Routine Semen Parameters and Sperm Kinematics // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. V. 76. No. 1. P. 59-69. DOI: 10.1111/aji.12519
20. Tchiokadze Sh., Galdava G. Clinical and anamnestic characteristics of development of antisperm immunity in infertile men // *Georgian Med. News*. 2015. No. 246. P. 18-22.
21. Hu Y.Y., Wang L.Y., Song B.T., et al. // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2017. V. 23. No. 7. P. 620-625.
22. Huo Yю, Xu Yю, Wang Jю, et al. Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. No. 8. P. 14048-14053. Published 2015 Aug 15.

23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 февраля 2003 г. № 67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия»: Зарегистрировано Министерством юстиции Российской Федерации 24 апреля 2003 г. Регистрационный № 4452. М., 2003.
24. Nowicka-Bauer K., Kamieniczna M., Cibulka J., et al. Proteomic identification of sperm antigens using serum samples from individuals with and without antisperm antibodies // *Andrologia*. 2016. V. 48. No. 6. P. 693-701. DOI: 10.1111/and.12502
25. Bobak L., Bobakova D., Vaczy Z., et al. Incidence of antibodies in women after failure of assisted reproduction // *Bratisl. Lek. Listy*. 2014. V. 115. No. 3. P. 145-149. DOI: 10.4149/bl\_2014\_031
26. Son Y., Heo K., Bae M.J., et al. Injury to the blood-testis barrier after low-dose-rate chronic radiation exposure in mice // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2015. V. 167. No. 1-3. P. 316-320. DOI: 10.1093/rpd/ncv270
27. Ronquist G. Prostatomes: Their Characterisation: Implications for Human Reproduction: Prostatomes and Human Reproduction // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. V. 868. P. 191-209. DOI: 10.1007/978-3-319-18881-2\_9
28. Fathy A., Chen S.J., Novak N., et al. Differential leucocyte detection by flow cytometry improves the diagnosis of genital tract inflammation and identifies macrophages as proinflammatory cytokine-producing cells in human semen // *Andrologia*. 2014. V. 46. No. 9. P. 1004-1012. DOI: 10.1111/and.12188
29. Tremellen K., Tunc O. Macrophage activity in semen is significantly correlated with sperm quality in infertile men // *Int. J. Androl.* 2010. V. 33. No. 6. P. 823-831. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.01037.x
30. Pelliccione F., D'Angeli A., Cordeschi G., et al. Seminal macrophages in ejaculates from men with couple infertility // *Int. J. Androl.* 2009. 32(6):623-628. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00909.x
31. Haidl F., Haidl G., Oltermann I., Allam J.P. Seminal parameters of chronic male genital inflammation are associated with disturbed sperm DNA integrity // *Andrologia*. 2015. V. 47. No. 4. P. 464-469. DOI: 10.1111/and.12408
32. Pochernikov D.G., Vinokurov E. Iu., Strel'nikov A.I., Iakovleva L.V. Experience in the treatment of autoimmune male infertility in patients with category 4 chronic prostatitis // *Urologiia*. 2014. No. 6. P. 75-80.
33. Who laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> ed. Geneva, 2010. 287 p. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf)
34. Клинические рекомендации по андрологической урологии / под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум, 2016. 120 с. [Clinical guidelines for andrology urology / ed. by P.A. Scheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)].
35. Hambidge K.M., Krebs N.F. Zinc deficiency: a special challenge // *J. Nutr.* 2007. V. 137. No. 4. P. 1101-1105. DOI: 10.1093/jn/137.4.1101. PMID: 17374687.
36. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc // *J. Nutr.* 2000. V. 130. No. 5S, Suppl. P. 1447S-1454S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1447S
37. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Kehinde E.O., et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy // *Med. Princ. Pract.* 2008. V. 17. No. 2. P. 108-116. DOI: 10.1159/000112963
38. Cooper T.G., Yeung C.H., Nashan D., et al. Improvement in the assessment of human epididymal function by the use of inhibitors in the assay of alpha-glucosidase in seminal plasma // *Int. J. Androl.* 1990. V. 13. No. 4. P. 297-305. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1990.tb01035.x
39. Guerin J.F., Ali H.B., Rollet J., Souchier C., Czyba J.C. Alpha-glucosidase as a specific epididymal enzyme marker. Its validity for the etiologic diagnosis of azoospermia // *J. Androl.* 1986. V. 7. No. 3. P. 156-162. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1986.tb00901.x
40. Casano R., Orlando C., Caldini A.L., et al. Simultaneous measurement of seminal L-carnitine, alpha,1-4-glucosidase, and glycerylphosphorylcholine in azoospermic and oligozoospermic patients // *Fertil. Steril.* 1987. V. 47. No. 2. P. 324-328. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)50013-2
41. Guerin J.F., Ali H.B., Rollet J., et al. Alpha-glucosidase as a specific epididymal enzyme marker. Its validity for the etiologic diagnosis of azoospermia // *J. Androl.* 1986. V. 7. No. 3. P. 156-162. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1986.tb00901.x
42. Haidl G., Badura B., Hinsch K.D., et al. Disturbances of sperm flagella due to failure of epididymal maturation and their possible relationship to phospholipids // *Hum. Reprod.* 1993. V. 8. No. 7. P. 1070-1073. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138194
43. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., et al. Campbell Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print. Vol. 4. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011.
44. Plant T.M., Zeleznik A.J. Knobil and Neills Physiology of Reproduction. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2015.
45. Obidoa O., Ezeanyika L.U., Okoli A.H. Effect of scopoletin on male guinea pig reproductive organs. I. Levels of citric acid and fructose // *Int. Urol. Nephrol.* 1999. V. 31. P. 107-111.
46. Lewis-Jones D.I., Aird I.A., Biljan M.M., Kingsland C.R. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma // *Hum Reprod.* 1996. V. 11. No. 11. P. 2465-2467. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019138
47. Mann T. Studies on the metabolism of semen; fructose as a normal constituent of seminal plasma; site of formation and function of fructose in semen // *Biochem. J.* 1946. V. 40. No. 4. P. 481-491. DOI: 10.1042/bj0400481
48. Nayernia K., Adham I., Shamsedin R., Engel W. The role of acrosin in reproduction // *J. Reprod. Infertil.* 2000. V. 1. No. 4. P. 38-43.
49. Peknicova J., Chladek D., Hozak P. Monoclonal antibodies against sperm intra-acrosomal antigens as markers for male infertility diagnostics and estimation of spermatogenesis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. V. 53. No. 1. P. 42-49. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00245.x

50. Lewis S.E., Sterling E.S., Young I.S., Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men // *Fertil. Steril.* 1997. V. 67. No. 1. P. 142-147. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81871-7

51. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M., et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E // *J. Androl.* 1996. V. 17. No. 5. P. 530-537.

52. Fisher H.M., Aitken R.J. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites // *J. Exp. Zool.* 1997. V. 277. No. 5. P. 390-400. DOI: 10.1002/(sici)1097-010x(19970401)277:5<390::aid-jez5>3.0.co;2-k

53. Sanocka D., Miesel R., Jedrzejczak P., Kurpisz M.K. Oxidative stress and male infertility // *J. Androl.* 1996. V. 17. No. 4. P. 449-454.

54. Agarwal A., Allamaneni S.S., Nallella K.P., et al. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2005. V. 84. No. 1. P. 228-231. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.057

55. Smith R., Vantman D., Ponce J., et al. Total antioxidant capacity of human seminal plasma // *Hum. Reprod.* 1996. V. 11. No. 8. P. 1655-1660. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019465

## References

1. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility?. *Andrologia.* 2021;53(1):e13595. DOI: 10.1111/and.13595

2. Sapozhkova Zh.Yu., Eremin K.I. Updates in protocol for human semen examination. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020; 65 (2):106-110. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-106-110 (in Russ.)

3. Sapozhkova Zh., Eremin K., Dolgov V. Unification of procedures of cytochemical staining of human ejaculate to determine the true fertility of men. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa.* 2020, 9(1-2):41-49. DOI: 10.34883/PI.2020.9.1.026 (in Russ.)

4. Sapozhkova Zh.Yu. Patent on Invention. Method of Microscopic Diagnostics of Sperm Quality after Ejaculate Sedimentation. 2019 г © 2 686685 <http://new.fips.ru>

5. Sapozhkova Zh.Yu., Eremin K.I. Patent on Invention. Method for combined measurement of concentration of peroxidase-positive cells (neutrophilic granulocytes) and sperm cells in human ejaculate using variations based on cytochemical staining. 2020 г © 2 726207

6. Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice?. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):416-441. doi:10.1093/humupd/dmy009

7. Avellar MCW, Ribeiro CM, Dias-da-Silva MR, Silva EJR. In search of new paradigms for epididymal health and disease: innate immunity, inflammatory mediators, and steroid hormones. *Andrology.* 2019;7(5):690-702. DOI: 10.1111/andr.12654

8. Page ST, Plymate SR, Bremner WJ, et al. Effect of medical castration on CD4+ CD25+ T cells, CD8+ T cell IFN-gamma expression, and NK cells: a physiological role for testosterone and/or its metabolites. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(5):E856-E863. DOI: 10.1152/ajpendo.00484.2005

9. Cannarella R, Mancuso F, Condorelli RA, et al. Effects of GH and IGF1 on Basal and FSH-Modulated Porcine Sertoli Cells In-Vitro. *J Clin Med.* 2019;8(6):811. Published 2019 Jun 6. DOI: 10.3390/jcm8060811

10. Meroni SB, Galardo MN, Rindone G, Gorga A, Riera MF, Cigorraga SB. Molecular Mechanisms and Signaling Pathways Involved in Sertoli Cell Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:224. Published 2019 Apr 16. DOI: 10.3389/fendo.2019.00224

11. Wang XX, Ying P, Diao F, et al. Altered protein prenylation in Sertoli cells is associated with adult infertility resulting from childhood mumps infection. *J Exp Med.* 2013;210(8):1559-1574. DOI: 10.1084/jem.20121806

12. Tüttelmann F, Nieschlag E: Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.): *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.* 3rd edition. Heidelberg: Springer 2009; 90–6

13. Mazumdar S, Levine AS. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 1998;70(5):799-810. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00302-1

14. Chamley LW, Clarke GN. Antisperm antibodies and conception. *Semin Immunopathol.* 2007;29(2):169-184. DOI: 10.1007/s00281-007-0075-2

15. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod.* 2003;18(5):915-924. DOI: 10.1093/humrep/deg207

16. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract?. *Eur Urol.* 2009;56(4):708-715. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.001

17. Bozhedomov VA, Lipatova NA, Alexeev RA, Alexandrova LM, Nikolaeva MA, Sukhikh GT. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelelectomy. *Andrology.* 2014;2(6):847-855. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00254.x

18. Sikka SC, Hellstrom WJ. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure. *Asian J Androl.* 2016;18(3):392-401. DOI: 10.4103/1008-682X.179161

19. Verón GL, Molina RI, Tissera AD, Estofan GM, Marín-Briggiler CI, Vazquez-Levin MH. Incidence of Sperm Surface Autoantibodies and Relationship with Routine Semen Parameters and Sperm Kinematics. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(1):59-69. DOI: 10.1111/aji.12519

20. Tchiokadze Sh, Galdava G. Clinical and anamnestic characteristics of development of antisperm immunity in infertile men. *Georgian Med News.* 2015;(246):18-22.

21. Hu YY, Wang LY, Song BT, Cao SS, Chen AL. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2017;23(7):620-625.

22. Huo Y, Xu Y, Wang J, et al. Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14048-14053. Published 2015 Aug 15.
23. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 26 fevralya 2003 g. N 67 O primeneniі vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij (VRT) v terapii zhenskogo i muzhskogo besplodiya Zaregistrirvano Ministerstvom yusticii Rossijskoj Federacii 24 aprelya 2003 g. Registracionnyj N 4452 (in Russ.)
24. Nowicka-Bauer K, Kamieniczna M, Cibulka J, Ulcova-Gallova Z, Kurpisz M. Proteomic identification of sperm antigens using serum samples from individuals with and without antisperm antibodies. *Andrologia*. 2016;48(6):693-701. DOI: 10.1111/and.12502
25. Bobak L, Bobakova D, Vaczy Z, Rosocha J, Halagovec A. Incidence of antibodies in women after failure of assisted reproduction. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(3):145-149. DOI: 10.4149/bl\_2014\_031
26. Son Y, Heo K, Bae MJ, et al. Injury to the blood-testis barrier after low-dose-rate chronic radiation exposure in mice. *Radiat Prot Dosimetry*. 2015;167(1-3):316-320. DOI: 10.1093/rpd/ncv270
27. Ronquist G. Prostatosomes: Their Characterisation: Implications for Human Reproduction: Prostatosomes and Human Reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2015;868:191-209. DOI: 10.1007/978-3-319-18881-2\_9
28. Fathy A, Chen SJ, Novak N, Schuppe HC, Haidl G, Allam JP. Differential leucocyte detection by flow cytometry improves the diagnosis of genital tract inflammation and identifies macrophages as proinflammatory cytokine-producing cells in human semen. *Andrologia*. 2014;46(9):1004-1012. DOI: 10.1111/and.12188
29. Tremellen K, Tunc O. Macrophage activity in semen is significantly correlated with sperm quality in infertile men. *Int J Androl*. 2010;33(6):823-831. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.01037.x
30. Pelliccione F, D'Angeli A, Cordeschi G, et al. Seminal macrophages in ejaculates from men with couple infertility. *Int J Androl*. 2009;32(6):623-628. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00909.x
31. Haidl G, Haidl G, Oltermann I, Allam JP. Seminal parameters of chronic male genital inflammation are associated with disturbed sperm DNA integrity. *Andrologia*. 2015;47(4):464-469. DOI: 10.1111/and.12408
32. Pochernikov DG, Vinokurov EI, Strel'nikov AI, Iakovleva LV. Experience in the treatment of autoimmune male infertility in patients with category 4 chronic prostatitis Urologiia. 2014; (6):75-80.
33. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva, 2010. 287 p. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf)
34. Clinical guidelines for andrology urology. Ed. by P.A. Scheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)
35. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr*. 2007 Apr;137(4):1101-5. DOI: 10.1093/jn/137.4.1101. PMID: 17374687.
36. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1447S-54S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1447S
37. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract*. 2008;17(2):108-116. DOI: 10.1159/000112963
38. Cooper TG, Yeung CH, Nashan D, Jockenhövel F, Nieschlag E. Improvement in the assessment of human epididymal function by the use of inhibitors in the assay of alpha-glucosidase in seminal plasma. *Int J Androl*. 1990;13(4):297-305. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1990.tb01035.x
39. Guerin JF, Ali HB, Rollet J, Souchier C, Czyba JC. Alpha-glucosidase as a specific epididymal enzyme marker. Its validity for the etiologic diagnosis of azoospermia. *J Androl*. 1986;7(3):156-162. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1986.tb00901.x
40. Casano R, Orlando C, Caldini AL, Barni T, Natali A, Serio M. Simultaneous measurement of seminal L-carnitine, alpha,1-4-glucosidase, and glycerylphosphorylcholine in azoospermic and oligozoospermic patients. *Fertil Steril*. 1987;47(2):324-328. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)50013-2
41. Guerin JF, Ali HB, Rollet J, Souchier C, Czyba JC. Alpha-glucosidase as a specific epididymal enzyme marker. Its validity for the etiologic diagnosis of azoospermia. *J Androl*. 1986;7(3):156-162. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1986.tb00901.x
42. Haidl G, Badura B, Hinsch KD, Ghyczy M, Gareiss J, Schill WB. Disturbances of sperm flagella due to failure of epididymal maturation and their possible relationship to phospholipids. *Hum Reprod*. 1993;8(7):1070-1073. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138194
43. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print*. Vol. 4. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011.
44. Plant TM, Zeleznik AJ. *Knobil and Neills Physiology of Reproduction*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2015.
45. Obidoa O, Ezeanyika LU, Okoli AH. Effect of scopoletin on male guinea pig reproductive organs. I. Levels of citric acid and fructose. *Nutr Res*. 1999;19:443-8.
46. Lewis-Jones DI, Aird IA, Biljan MM, Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Hum Reprod*. 1996;11(11):2465-2467. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019138
47. MANN T. Studies on the metabolism of semen; fructose as a normal constituent of seminal plasma; site of formation and function of fructose in semen. *Biochem J*. 1946;40(4):481-491. DOI: 10.1042/bj0400481
48. Nayernia K, Adham I, Shamsedin R, Engel W. The role of acrosin in reproduction. *J Reprod Infertil*. 2000;1(4):38-43.
49. Peknicova J, Chladek D, Hozak P. Monoclonal antibodies against sperm intra-acrosomal antigens as markers for male infertility diagnostics and estimation of spermatogenesis. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53(1):42-49. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00245.x

50. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1997;67(1):142-147. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81871-7
51. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl.* 1996;17(5):530-537.
52. Fisher HM, Aitken RJ. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites. *J Exp Zool.* 1997;277(5):390-400. DOI: 10.1002/(sici)1097-010x(19970401)277:5<390::aid-jez5>3.0.co;2-k
53. Sanocka D, Miesel R, Jedrzejczak P, Kurpisz MK. Oxidative stress and male infertility. *J Androl.* 1996;17(4):449-454.
54. Agarwal A, Allamaneni SS, Nallella KP, George AT, Mascha E. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. *Fertil Steril.* 2005;84(1):228-231. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.057
55. Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J, Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Hum Reprod.* 1996;11(8):1655-1660. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019465.

**Поступила в редакцию / Received** 06.06.2021

**Принята к публикации / Accepted** 03.07.2021

**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.**

Ж. Ю. Сапожкова: 100% участия в разработке концепции и дизайна статьи, 50% сбор материалов;

Г.А. Милованова: 50% сбора материалов, 100% участия в работе над компиляцией материалов; 80% участия в оформлении статьи по правилам для авторов.

О. И. Пацап: 20% участия в оформлении статьи по правилам для авторов, 100% участия в написании абстрактов на русском и на английском.

**Authors' contributions.**

Zh. Yu. Sapozhkova: 100% participation in the development of the concept and design of the article, 50% of the materials collection.

G. A. Milovanova: 50% of the materials collection, 100% participation in the work of compiling materials; 80% participation in the preparation of the manuscript according to the rules for authors.

O. I. Patsap: 20% participation in the preparation of the manuscript according to the rules for authors, 100% participation in the writing of abstracts in Russian and English.

**Сведения об авторах / Information about authors**



**Жанна Юрьевна Сапожкова** – к.м.н, руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия; заведующий Подольским диагностическим центром, г. Подольск, Московская область, Россия.

**Zhanna Yu. Sapozhkova** – MD, PhD, International Cytology School, Head, Senior Lecturer, Moscow Russia; Privat Medical Centre of Podolsk, Moscow Region, Head of Clinical Lab, doctor/cytologist, Podolsk, Moscow region, Russia.

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

**ORCID:** 0000-0003-3068-2260



**Галина Александровна Милованова** – ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО, Москва, Россия.

**Galina A. Milovanova** – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

**E-mail:** g.milovanova2018@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-0919-7271



**Ольга Игоревна Пацап** – к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва, Россия.

**Olga I. Patsap** – MD, PhD, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies FMBA, Moscow, Russia.

**E-mail:** cleosnake@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 6460-1758

**ORCID:** 0000-0003-4620-3922



**Сапожкова Ж. Ю., Пацап О. И., Сапожков В. А.**

# **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: МОНОГРАФИЯ-АТЛАС**

ISBN 978-5-4442-0152-7.

Формат - 60x88 1/8, мягкий переплет, 114 страниц, год издания - 2020, Издательский дом «Спектр».

Монография-атлас с фундаментальными основами преаналитического этапа и иллюстрациями с цифровых изображений архива слайд-препаратов и оригинальных стеклопрепаратов, окрашенных различными методами: по Папаниколау, Романовскому и гематоксилином и эозином. Почти 200 цветных изображений наилучшего качества выполнены с помощью инновационных технологий, подробно представленных в главе о цифровой микроскопии. Часть коллекции препаратов собрана в лаборатории цитопатологии Labor fur Zytodiagnostik г. Фрайбург (Германия) и любезно предоставлена в дар Международной Школе Цитологии (Россия, Москва) доктором В. Шнайдером (Германия) в 2017 г. Остальная часть архива собрана на клиничко-диагностических базах России. В книге представлены два метода – цитологический и гистологический.

Монография создана в помощь профильным специалистам в диагностическом поиске заболеваний мочевого пузыря.

Целевая аудитория – врачи клинической лабораторной диагностики, патоморфологи, урологи, онкологи, врачи общей практики, а также медицинские специалисты среднего звена.

**МОНОГРАФИЯ-АТЛАС** является подарком для всех курсанов дополнительных образовательных программ повышения квалификации и владельцев абонементов Онлайн Библиотеки Школы с 01.02.2021 по 31.12.2021 г.

**ДО КОНЦА 2021 ГОДА КНИГА В СВОБОДНУЮ ПРОДАЖУ ПОСТУПАТЬ НЕ БУДЕТ** (тираж ограничен и будет доступен только для курсантов школы)





# Набор реагентов для окраски спермы человека ГЕМСТАНДАРТ-СПЕРМОГРАММА

Международная школа Цитологии & Медицинская Школа Инноваций – научный идеолог ПЕРВОГО в России (© 2 726207) Набора реагентов для окраски спермы человека ГЕМСТАНДАРТ-СПЕРМОГРАММА (С-Петербург, ООО ГЕМСТАНДАРТ, Россия).

РУ №РЗН 2021/13931 от 06.04.2021 г.

Оценить подвижность, жизнеспособность, морфологию и количество сперматозоидов можно используя:

- анализатор спермы;
- компьютерный анализ эякулята/CASA;
- искусственный интеллект и комбинированные технологии на его основе.

Но определить концентрацию нейтрофильных гранулоцитов/пероксидазо-положительных клеток и разжигать вязкий эякулят для последующих процедур спермограммы, в том числе с использованием анализаторов, можно только с помощью Набора реагентов ГЕМСТАНДАРТ-СПЕРМОГРАММА.

Ни один из перечисленных выше методов на сегодняшний день не могут обеспечить проведение этих двух важных процедур.

## Инновационная составляющая Набора:

- 1) разжижение вязкого эякулята;
- 2) цитохимическое окрашивание и определение концентрации нейтрофильных лейкоцитов/пероксидазо-положительных клеток;
- 3) определение концентрации сперматозоидов;
- 4) цитохимическое окрашивание живых и мертвых сперматозоидов;
- 5) цитохимическое окрашивание сперматозоидов для оценки их морфологии.

Время оборота теста: 30 мин.  
Минимальная себестоимость.

**Пришло время перемен!  
Научитесь Анализу спермы человека №1.**

