

**К. Р. Галькович<sup>1,2</sup>, Д. Ю. Соснин<sup>2</sup>**

## **Оценка оплодотворяющей способности спермы по содержанию фактора некроза опухоли-альфа в семенной плазме**

<sup>1</sup>АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения» Минздрава России, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России

**Резюме.** Нарушение мужской фертильности составляет более 40% в структуре бесплодных браков. Представляет интерес поиск индикаторных компонентов семенной плазмы, обладающих диагностической ценностью для выявления нарушений сперматогенеза.

Цель исследования – определить оплодотворяющую способность спермы у мужчин по концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ , англ. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) в семенной плазме эякулята.

Материал и методы. Исследованы образцы спермы 95 мужчин репродуктивного возраста: основную группу (n=61) составили пациенты со снижением концентрации сперматозоидов и их общего содержания в эякуляте, группу сравнения (n=34) мужчины с нормальными показателями концентрации и общего числа сперматозоидов в эякуляте. Концентрацию ФНО- $\alpha$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы «альфа- ФНО – ИФА – БЕСТ» (А-8756; ООО «Вектор–Бест», Россия).

Результаты. Содержание ФНО- $\alpha$  в семенной плазме составило (медиана и интерквартильный диапазон) 9,18 [5,61;14,71] пг/мл, концентрация данного протеина в основной группе была статистически значимо выше аналогичного показателя в группе сравнения (p<0,00001). Изучены возможности применения показателя концентрации ФНО- $\alpha$  в семенной плазме в качестве маркера нарушения фертильности эякулята путем выявления ценности положительного и отрицательного исходов ЭКО. В супружеских парах, проходивших лечение бесплодия с применением ВРТ (мужчины основной группы), наибольшее число исходов ЭКО было представлено истинно положительными результатами - 55,74%. Диагностическая чувствительность метода составила 80,95%, диагностическая специфичность 73,68%, диагностическая эффективность 78,69%.

Выводы. Содержание ФНО- $\alpha$  в семенной плазме пациентов с субфертильным эякулятом статистически значимо выше в сравнении со здоровыми мужчинами. Концентрация ФНО- $\alpha$  в семенной плазме может использоваться как критерий отбора эякулята для использования при реализации программ ВРТ.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли-альфа; ФНО- $\alpha$ ; TNF $\alpha$ ; экстракорпоральное оплодотворение; ЭКО; эякулят; семенная плазма; вспомогательные репродуктивные технологии; ВРТ.

**Актуальность.** В настоящее время в индустриально развитых странах отмечается снижение рождаемости, в том числе, за счет роста количества бесплодных браков. В структуре причин бесплодия нарушение мужской фертильности составляет более 40% [1]. Важное значение в определении роли «мужского фактора» имеет исследование эякулята [2].

В течение 30 и более лет широко проводится лечение супружеских пар с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. Поскольку процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) в России проводятся, в том числе, за счет средств обязательного медицинского страхования, неизбежно встает вопрос об эффективности расходования финансов. С этих позиций актуальной является необходимость поиска предикторов результативности программ ВРТ.

Выбор метода репродуктивной технологии у конкретной пары, прогноз наступления беременности, наличие или отсутствие патологии при развитии плода напрямую зависит от показателей здоровья женщины и качества спермы партнёра. Если в отношении участвующих в ЭКО/ ICSI женщин проводятся отдельные исследования по прогнозированию исходов данной процедуры [4-6], то в отношении мужчин – публикации практически отсутствуют, встречаются лишь единичные работы, посвященные данной проблеме [7]. Для того чтобы вероятность наступления беременности у партнерши была выше, при проведении ЭКО/ICSI важно использовать эякулят с более качественными характеристиками [7-9]. С этих позиций актуальным является раннее выявление мужской инфертильности у мужчин, сперма которых используется при реализации программ ВРТ.

Отмечена взаимосвязь изменения содержания белков протеома семенной плазмы с показателями концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов [8-13]. Представляет интерес поиск индикаторных компонентов семенной плазмы, обладающих диагностической ценностью для выявления нарушений сперматогенеза [12]. Значимость оценки уровня того или иного белка протеома эякулята заключается в констатации факта его повышения или понижения, в том числе у мужчин с патологическими процессами в органах репродуктивной системы для оценки тяжести патологического состояния.

Одним из компонентов семенной плазмы, изменение концентрации которого косвенно может указывать на нарушение сперматогенеза, является фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ , англ. Tumor necrosis factor-alpha, TNF $\alpha$ ) [14]. Указанный протеин относится к провоспалительным цитокинам, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6 и другие), лихорадку, активацию мононуклеарных фагоцитов – формирует воспалительный ответ организма. Данный белок определяется как в крови [15], так и в других биологических жидкостях - ликворе [16], моче [17], сперме [14]. Выявлена также экспрессия ФНО- $\alpha$  в тканях яичка, придатка яичка и в самих сперматозоидах [18]. Нам представляется интересным рассмотреть показатель концентрации ФНО- $\alpha$  в качестве критерия фертильности эякулята, в том числе для определения результативности ВРТ.

Цель исследования – определить оплодотворяющую способность спермы у мужчин по концентрации ФНО- $\alpha$  в семенной плазме эякулята.

**Материал и методы исследования.** Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль». В работу были включены 95 мужчин репродуктивного возраста ( $32,7 \pm 6,3$  года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Сбору проб эякулята предшествовало 2–4 дневное половое воздержание, каждому мужчине была выполнена рутинная спермограмма [2]. Подсчет концентрации и общего числа сперматозоидов, оценки их подвижности вели с использованием анализатора спермы SQA-V («MES», Израиль). Объем эякулята определяли гравиметрически, рассчитывая разницу массы пустого контейнера и контейнера с материалом обследуемых. Для отделения семенной плазмы производили центрифугирование проб эякулята при 3000 об/мин.

Концентрацию ФНО-α определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы «альфа- ФНО – ИФА – БЕСТ» (А-8756); АО «Вектор-Бест», Россия. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness Technology, США).

В зависимости от результатов спермограммы все мужчины были разделены на две группы. В основную группу (n = 61) были включены пациенты со сниженной плодовитостью спермы, характеризовавшейся уменьшением концентрации сперматозоидов и их общего содержания (олигоастенозооспермия различной степени тяжести) [возб]. Мужчины основной группы были из супружеских пар, которые проходили лечение по поводу бесплодия с применением ЭКО.

Группу сравнения (n = 34) составили обследованными с нормальными показателями вязкости, концентрации сперматозоидов и общим содержанием сперматозоидов в эякуляте [2] (табл. 1).

**Таблица 1 - Характеристика проб эякулята обследованных**

Показатель		Основная группа (группа 1, n = 61)	Группа сравнения (группа 2, n = 34)	p* (U**)
Объем эякулята, мл	M ± SD	3,7 ± 2,0	3,3 ± 0,7	0,103 (826,500)
	Me [25% ; 75%]	3,6 [2,9 ; 4,7]	3,8 [2,7 ; 3,7]	
	min-max	2,3-5,1	2,2-5,1	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	M ± SD	9,0 ± 2,64	87,3 ± 37,12	0,000 (0,00)
	Me [25% ; 75%]	9,2 [6,9 ; 11,3]	82,6 [57,9 ; 110,6]	
	min-max	5,0-13,8	33,1-174,4	
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	M ± SD	33,6 ± 43,5	294,6 ± 142,8	0,000 (0,00)
	Me [25% ; 75%]	31,7 [22,8 ; 40,7]	293,2 [165,7 ; 370,4]	
	min-max	13,0-64,3	78,1-679,3	

Примечание: M - средняя арифметическая, SD - стандартное отклонение, Me – медиана, [25%; 75%] -интерквартильный размах, min (минимальное) и max (максимальное) значение. \*p – достоверность различий по критерию Манна – Уитни; \*\*U - критерий Манна – Уитни.

Статистический анализ результатов исследований осуществлялся с использованием пакета статистических программ. Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25% – 75%), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение.

Проверка нормальности распределения количественных признаков была выполнена с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае, если сравниваемые переменные не могли быть приведены к нормальному распределению и имели

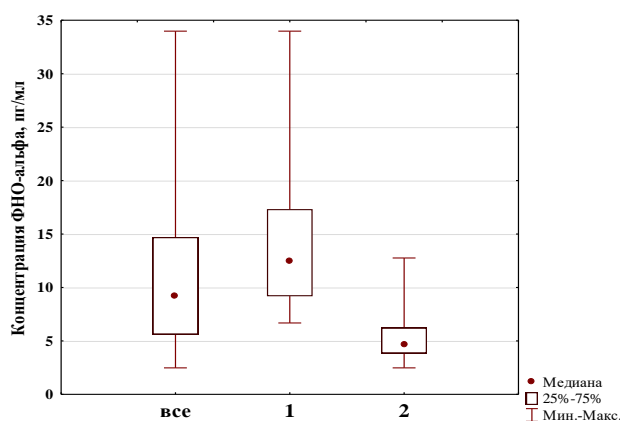
статистически значимое различие групповых дисперсий, проверка гипотез о различии между выраженностью признака в сравниваемых переменных проводилась при помощи непараметрической статистики – использовали U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода ( $\alpha$ ) принимали величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

Нами были изучены возможности применения показателя концентрации ФНО- $\alpha$  в семенной плазме в качестве маркера нарушения плодовитости спермы путем выявления ценности положительного и отрицательного исходов ЭКО. Для этого рассчитывали диагностическую чувствительность (Se), диагностическую специфичность (Sp) и диагностическую эффективность (+VP) [19]. При уровне концентрации ФНО- $\alpha$  равном 9,5 пг/мл и выше (точка деления) рассматривали возможный отрицательный результат ЭКО, в то же время при уровне данного показателя от 0 до 9,5 пг/мл семенную жидкость считали плодотворной и рассматривали возможный положительный результат ЭКО.

В случае беременности у партнерши после ЭКО и значении концентрации ФНО- $\alpha$  в семенной плазме ниже 9,5 пг/мл до процедуры результат считали истинно положительным (a) [19], в случае также наступившей беременности и исследуемым показателем равном и выше 9,5 пг/мл результат считали ложно положительным (b). Если не был зарегистрирован факт беременности после ЭКО, но уровень ФНО- $\alpha$  в семенной плазме партнера до ЭКО был равен или выше значения точки деления результат считали истинно отрицательным (d). И, соответственно, - у партнерши беременность наступила, но концентрация ФНО- $\alpha$  в семенной плазме была равна или выше 9,5 пг/мл результат рассматривали как ложно отрицательный (c). Диагностическую чувствительность рассчитывали по формуле  $Se = a/(a+c)$  [Мошкин2020]; диагностическую специфичность  $Sp = d/(b+d)$ ; диагностическую эффективность  $+VP = (a + d)/(a+b+c+d)$  и выражали в процентах [19].

**Полученные результаты и их обсуждение.** Среднее содержание ФНО- $\alpha$  в семенной плазме эякулята составило  $11,17 \pm 7,25$  пг/мл, медиана и интерквартильный диапазон 9,18 [5,61;14,71] пг/мл, выявлен значительный разброс данных: от 2,48 до 33,98 пг/мл (рис. 1).

В основной группе концентрация ФНО- $\alpha$  в семенной плазме составила  $14,52 \pm 6,91$ , медиана и интерквартильный диапазон 12,45 [9,18;17,33] пг/мл, отмечался также значительный разброс данных: от 6,68 до 33,98 пг/мл. Группа сравнения характеризовалась меньшими аналогичными показателями – среднее значение  $5,15 \pm 2,17$  пг/мл, медиана и интерквартильный диапазон 4,65 [3,84;6,23] пг/мл, данные варьировали от 2,48 до 12,76 пг/мл.



**Рис. 1 – Концентрация фактора некроза опухоли-альфа (пг/мл) в семенной плазме обследованных**

Сравнение уровня концентрации ФНО-α семенной плазмы между исследуемыми группами выявило статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни  $U = 82,000$ ;  $p < 0,00001$ ), Отсутствует корреляция уровня содержания ФНО-α в семенной плазме с объемом спермы (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $R = 0,064604$ : в основной группе  $R_1 = -0,212450$ ; в группе сравнения  $R_2 = 0,317601$ ), с концентрацией сперматозоидов ( $R = -0,617915$ :  $R_1 = 0,060406$ ;  $R_2 = 0,130119$ ), с числом сперматозоидов в эякуляте ( $R = -0,657871$ ;  $R_1 = -0,108705$ ;  $R_2 = 0,223394$ ).

В супружеских парах, проходивших лечение бесплодия с применением ВРТ (мужчины основной группы), наибольшее число исходов ЭКО было представлено истинно положительными результатами (а) - 55,74% (табл. 2), остальные по численности были меньше и составили 22,95% истинно отрицательными результатами (d), 13,11% ложно отрицательными результатами (с) и 8,19% ложно положительными результатами (b).

**Таблица 2 – Количество исходов экстракорпорального оплодотворения в соответствии со значением точки разделения**

Вариант результата, диагностическая значимость	Количество исходов
Истинно положительные	34
Ложно положительные	5
Истинно отрицательные	14
Ложно отрицательные	8
Диагностическая чувствительность (%)	80,95
Диагностическая специфичность (%)	73,68
Диагностическая эффективность (%)	78,69

По нашему предположению, высказанному ранее [14] вероятной причиной снижения концентрации сперматозоидов у пациентов основной группы, наряду с другими причинами, может быть воспалительный процесс в органах мужской репродуктивной системы.

Известно, что использование эякулята партнера с более высокими показателями сперматогенеза повышает вероятность зачатия при ЭКО. Достаточно высокий процент показатели диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической эффективности подтверждают возможность использования концентрации ФНО-α в семенной плазме в качестве маркера нарушения фертильности

эякулята (патент на изобретение №2785487) [20] и одного из критериев, по которому можно прогнозировать результат программ ВРТ.

Вышеописанные закономерности демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 29 лет. Жалоб не предъявляет. Брак 1-й, в браке 6 лет. Частота половых сношений в паре более чем три раза в неделю, половая жизнь регулярная, контрацептивы не применялись. Беременность у партнёрши не наступала. Копулятивной дисфункции нет. Жена обследована гинекологом – патологии не выявлено. Из анамнеза жизни пациента: родился первым ребенком в семье, рос и развивался нормально. Из перенесённых заболеваний – в детстве часто ОРВИ; эпидемический паротит, туберкулёз, заболевания, передающиеся половым путём, болезнь Боткина отрицает. Травм, операций не было. Профессиональных вредностей нет. В анализах эякулята (всего сделано четыре в разное время) определялось снижение концентрации, количества и подвижности сперматозоидов. Анализ спермы перед лечением пары: объем 4,5 мл, цвет серо-белый, консистенция - вязкая. Количество сперматозоидов в 1 мл 36 млн; общее количество сперматозоидов в эякуляте – 162 млн. Живых - 52%. Подвижные 35%, 63% - малоподвижные, 2% - неподвижные. Морфология: 85% - нормальные формы, 7% - патология головки, 5% - патология шейки, 3% - патология хвоста. Лейкоциты - нет, рН 7,4. Заключение по анализу спермы: Астенозооспермия. Проведены дополнительные обследования: общие анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, предстательной железы, органов мошонки. Определена концентрация фолликулостимулирующего гормона лютеинизирующего гормона, пролактина, тестостерона, эстрадиола в сыворотке крови. Результаты в норме. Консультация уролога - патологии не выявлено. Консультация эндокринолога - эндокринологических заболеваний не выявлено. Концентрация ФНО- $\alpha$  в эякуляте 11,8 пг/мл (перед процедурой ЭКО).

Диагноз: Бесплодие в браке.

По поводу лечения бесплодия семейной паре было рекомендовано применение ЭКО. После проведения данной процедуры беременность у партнёрши не наступила.

Пациент проходил терапию в течение более 1 года. Концентрация ФНО- $\alpha$  в эякуляте после лечения 9,1 пг/мл. Через 16 месяцев от начала обследования пары после проведения повторной процедуры ЭКО у партнёрши наступила беременность на фоне увеличения концентрации ФНО- $\alpha$  в сперме.

Данный пример иллюстрирует связь концентрации ФНО- $\alpha$  ниже 9,5 пг/мл в сперме с отсутствием воспалительного процесса в добавочных мужских половых железах и фертильностью эякулята.

Таким образом, вышеописанный способ обеспечивает точность прогнозирования плодовитости спермы (патент на изобретение №2785487), повышает достоверность выявления мужского фактора бесплодия на доклинических стадиях, позволяет в ранние сроки ставить на учёт таких пациентов (с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  в семенной плазме эякулята) и проводить им своевременную адекватную терапию с целью улучшения результатов лечения бесплодия в супружеской паре.

**Выводы.** Содержание фактора некроза опухоли-альфа в семенной плазме пациентов с олигоастенозооспермией статистически значимо выше в сравнении со здоровыми мужчинами. Концентрация фактора некроза опухоли-альфа в семенной плазме может использоваться как критерий отбора эякулята для использования при реализации программ ВРТ.

#### Литература / References.

1. Корнеев И.А. Сравнительная характеристика параметров эякулята мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины с 2016 по 2022 г. Урологические ведомости. 2023. 13(1):23-29. DOI: 10.17816/uroved296569
2. World Health Organization (WHO). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization, 2021.
3. Dabbagh Rezaeiye R, Mehrara A, Mohammad Ali Pour A, Fallahi J, Forouhari S. Impact of Various Parameters as Predictors of The Success Rate of In Vitro Fertilization. Int J Fertil Steril. 2022; 16(2):76-84. DOI: 10.22074/IJFS.2021.531672.1134
4. Боташева Т. Л., Тян Ю. А., Линде В. А., Кузьмин А. В., Авруцкая В. В., Фролов А. А., Черноситов А. В. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ. Патент на изобретение №2581027 от 10.04.2016.
5. Кончакова Е. А., Авдеева М. Г., Кончакова А. А., Добриев Х. Я. Влияние оппортунистических инфекций на эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным типом бесплодия. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020; 25(1):18-25. DOI: 10.17816/EID35182
6. Башанкаева Ю.Н., Зароченцева Н.В., Краснопольская К.В., Исакова К.М. Эффективность переносов эмбрионов у пациенток в криопротоколах экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 2. С. 23–30. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-23-30
7. Гамидов С. И., Овчинников Р. И., Попова А. Ю., Полозов В. В., Наумов Н. П., Гасанов Н. Г. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):82-87. DOI:
8. Олефир Ю. В., Монаков Д. М. Клиническое значение морфологии сперматозоидов в выборе метода лечения мужского бесплодия. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):127-132; DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-127-132
9. Евдокимов В. В., Исаев Н. К., Туровецкий В. Б. Влияние факторов различной природы на фертильность эякулята in vitro. Андрология и генитальная хирургия. 2022;23(1):45-52. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-45-52
10. Первова Ю. В., Старикова Т. В. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность. Андрология и генитальная хирургия. 2020;21(3):61-68. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-61-68
11. Бржозовский А. Г., Стародубцева Н. Л., Бугрова А. Е., Кононихин А. С., Чаговец В. В., Шатылко Т. В., Гамидов С. И., Тамбиев А. Х., Попова А. Ю., Гасанов Н. Г., Бицоев Т. Б., Франкевич В. Е. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией. Андрология и генитальная хирургия. 2021;22(3):18-24. DOI:10.17650/1726-9784-2021-22-3-18-24
12. Бухарин О. В., Кузьмин М. Д., Перунова Н. Б., Никифоров И. А., Чайникова И. Н., Иванова Е. В. Диагностический цитокиновый маркер бесплодия мужчин – интерлейкин 4. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67(3): 151-157. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-151-157
13. Sciorio R., Fleming S. D. Intracytoplasmic sperm injection vs. in-vitro fertilization in couples in whom the male partners had a semen analysis within normal reference ranges: An open debate. Andrology. 2024;12(1):20-29. DOI: 10.1111/andr.13468.
14. Соснин Д. Ю., Галькович К. Р., Кривцов А. В., Гильманов А. Ж. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  в эякуляте как показатель сниженной фертильности. Урология. 2024;1:80-85. DOI: 10.18565/urology.2024.1.80-85

15. Feng Y., Dai L., Zhang Y., Sun S., Cong S., Ling S., Zhang H. Buyang Huanwu Decoction alleviates blood stasis, platelet activation, and inflammation and regulates the HMGB1/NF- $\kappa$ B pathway in rats with pulmonary fibrosis. *J Ethnopharmacol.* 2024;319(Pt 1):117088. doi: 10.1016/j.jep.2023.117088.
16. Grzegorski T., Iwanowski P., Kozubski W., Losy J. The alterations of cerebrospinal fluid TNF-alpha and TGF-beta2 levels in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunol Res.* 2022;70(5):708-713. DOI: 10.1007/s12026-022-09303-x
17. Roy R., Dang U. J., Huffman K. M., Alayi T., Hathout Y., Nagaraju K., Visich P. S., Hoffman E..P. A population-based study of children suggests blunted morning cortisol rhythms are associated with alterations of the systemic inflammatory state. *Psychoneuroendocrinology.* 2024;159:106411. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106411.
18. Payan-Carreira R., Santana I., Pires M. A., Holst B. S., Rodriguez-Martinez H. Localization of tumor necrosis factor in the canine testis, epididymis and spermatozoa. *Theriogenology.* 2012; 77(8):1540-1548. DOI: 10.1016/j.theriogenology. 2011.11.021
19. Мошкин А. В. Чувствительность и специфичность как клинические индикаторы качества лабораторных исследований. *Лабораторная служба.* 2020. 9(4): 5 6.
20. Соснин Д. Ю., Галькович К. Р. Способ прогнозирования infertility эякулята у мужчин. Патент на изобретение №2785487 от 8.12.2022.

**Abstract.**

***K.R. Galkovich<sup>1,2</sup>, D. Yu. Sosnin<sup>2</sup>***

***Assessment of the fertilizing ability of sperm by the content of the tumor necrosis factor-alpha in seminal plasma***

*<sup>1</sup>Perm Institute of Medical Workers Advanced Training; <sup>2</sup>E.A.Vagner Perm State Medical University*

Violation of male fertility is more than 40% in the structure of barren marriages. The search for indicator components of seminal plasma with diagnostic value for identifying spermatogenesis disorders is of interest. The purpose of the study is to determine the fertilizing ability of sperm in men by the concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) in seminal plasma.

Material and methods. Settlements of sperm of 95 men of reproductive age were investigated: the main group (n = 61) compiled patients with a decrease in sperm concentration and their total content in the ejaculate, a comparison group (n = 34) with normal concentration indicators and the total number of sperm in the ejaculate. The concentration of the TNF $\alpha$  was determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the alpha-TNF-ELISA-BEST test system (A-8756, Vector-Best LLC, Russia).

Results. The content of the TNF $\alpha$  in the seminal plasma compiled (median and inter-quartile range) 9.18 [5.61; 14.71] pg/ml, the concentration of this protein in the main group was statistically significantly higher than the similar indicator in the comparison group (p<0,00001). The possibilities of applying the concentration of TNF $\alpha$  in seminal plasma as a marker impaired ejaculatory violation by identifying the value of the positive and negative outcomes of in vitro fertilization (IVF) as a marker. In couples undergoing infertility treatment with the use of ARTs (men of the main group), the largest number of IVF outcome was represented by truly positive results - 55.74%. The diagnostic sensitivity of the method was 80.95%, a diagnostic specificity of 73.68%, diagnostic efficiency of 78.69%.

Conclusions. The content of TNF $\alpha$  in the seminal plasma of patients with subnormal ejaculate statistically significant is higher compared to healthy men. The concentration of TNF $\alpha$  in seminal plasma can be used as a criterion for selection of ejaculate for use in the implementation of the programs of the assisted reproductive technologies .

**Keywords:** tumor necrosis factor-alpha; TNF $\alpha$ ; in vitro fertilization; ejaculate; seminal plasma; assisted reproductive technologies.

**Сведения об авторах:** Галькович Константин Романович – к.м.н., доцент каф. внутренних болезней АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения», kr20211@yandex.ru; Соснин Дмитрий Юрьевич – д.м.н., профессор каф. факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, sosnin\_dm@mail.ru