

Е. В. Проскурнина<sup>1</sup>, Н. А. Мельников<sup>2</sup>, В. Б. Черных<sup>1</sup>, С. Ю. Чистякова<sup>2</sup>,  
Д. А. Охоботов<sup>2, 4</sup>, А. А. Камалов<sup>2, 4</sup>

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ В СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПАТОСПЕРМИИ

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», Москва, Россия; <sup>2</sup> факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Автор для связи: Е. В. Проскурнина – д.м.н., главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», Москва, Россия; e-mail: proskurnina@gmail.com

*Цель исследования: оценить активность лейкоцитов как основного источника активных форм кислорода (АФК) в семенной жидкости пациентов с нормо- и пато(зоо)спермией.*

*Материалы и методы. Исследованы образцы нативного эякулята от 95 мужчин репродуктивного возраста, обратившихся для спермиологического обследования. Продукцию активных форм кислорода (АФК) в лейкоцитах семенной жидкости определяли по оригинальной методике, основанной на методе кинетической хемилюминесценции, адаптированной к исследованию эякулята.*

*Результаты. Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия по продукции АФК лейкоцитами по амплитуде как базального, так и стимулированного ответа между группами «нормозооспермия», «пато(зоо)спермия» и «пато(зоо)спермия+лейкоспермия»: медиана уровня базальной хемилюминесценции, нормированного на число лейкоцитов, составила 0,13; 0,71 и 1,78 соответственно; медиана уровня стимулированной хемилюминесценции, нормированного на число лейкоцитов, – 0,62; 2,14; 5,94 соответственно. При нормозооспермии уровень стимулированного ответа не превышал 0,5 усл. ед., в группах с пато(зоо)спермией примерно по трети случаев характеризовались низким, умеренным и высоким уровнями стимулированного ответа соответственно.*

*Выводы. Уровень базальной продукции АФК лейкоцитами в группах «пато(зоо)спермия», «пато(зоо)спермия+лейкоспермия» был примерно в 5 и 15 раз выше, чем в группе «нормозооспермия», уровень стимулированной продукции АФК – в 3,5 и 9,5 раз соответственно. Это свидетельствует об активации процессов окислительного стресса в семенной жидкости пациентов с пато(зоо)спермией за счет повышенной активности лейкоцитов даже при нормальной их концентрации.*

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** активные формы кислорода, хемилюминесценция, семенная жидкость, сперматозоиды, лейкоциты, лейкоспермия, пато(зоо)спермия

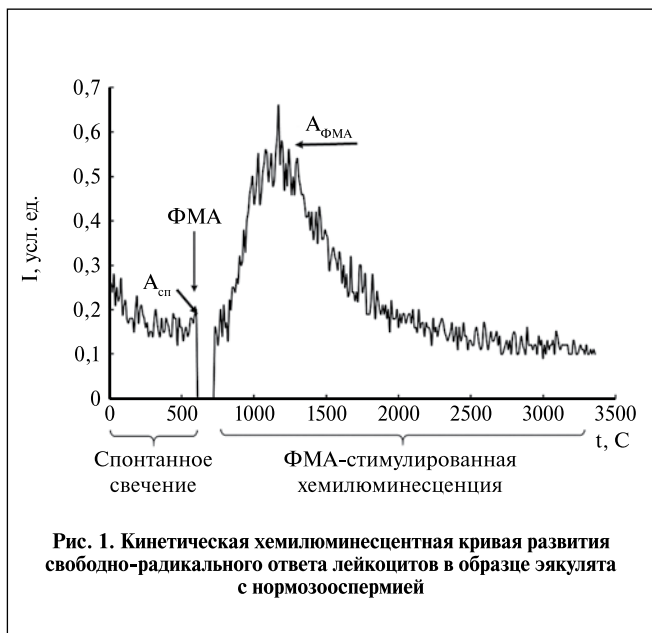
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Проскурнина Е.В., Мельников Н.А., Черных В.Б., Чистякова С.Ю., Охоботов Д.А., Камалов А.А. Функциональная активность лейкоцитов в семенной жидкости при патоспермии. Урология. 2019;6:00–00.*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.6.00-00>*

**Введение.** Около 8% супружеских пар в России не имеют детей из-за нарушения репродуктивной функции мужчины. С учетом неблагоприятной демографической ситуации в стране проблема бесплодия требует особого внимания. Одной из причин нарушения мужской фертильности служит избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), встречающаяся среди 30–80% мужчин из супружеских пар с бесплодием [1]. Наиболее значимыми причинами окислительного стресса в семенной жидкости считаются инфекционно-воспалительные заболевания половых органов у мужчины, в частности хронический бактериальный простатит, а также варикоцеле, аутоиммунные реакции против сперматозоидов, действие неблагоприятных экологических факторов репротоксикантов [2]. Для обеспечения нормального функционирования сперматозоидов важен баланс АФК [3]. В низких (физиологических) кон-

центрациях они регулируют такие ключевые процессы, как подвижность и гиперактивация сперматозоидов, капацитация, акросомная реакция, слияние мембраны сперматозоида с ооцитом. Через АФК-зависимые сигнальные пути регулируется экспрессия генов и активация белков, необходимые для пролиферации и дифференцировки незрелых мужских половых клеток, для созревания сперматозоидов [4]. В случаях когда возможностей антиоксидантной системы недостаточно для нейтрализации негативного влияния повышенного уровня АФК, возникает окислительный стресс, приводящий к нарушению работы редокс-сигнальных систем, к прямому повреждению белков, липидов и ДНК, а также к инициации апоптоза [5].

В семенной жидкости основным источником АФК служат лейкоциты и незрелые сперматозоиды, продукция супероксида которыми осуществляется либо системой



НАДФН-оксидазы, либо в результате утечки из дыхательной цепи митохондрий [6, 7]. В норме концентрация лейкоцитов в семенной жидкости в среднем варьируется от 0,1 до 0,5 млн/мл (референсное значение, согласно ВОЗ (2010), до 1 млн/мл). Лейкоциты примерно в равной степени представлены нейтрофилами и макрофагами, и оба типа клеток активно продуцируют свободные радикалы. Наличие данных клеток в эякуляте необходимо для элиминации неполноценных форм сперматозоидов и незрелых половых клеток, а также для противомикробной защиты. Повышенная продукция АФК лейкоцитами стимулирует продукцию супероксидного анион-радикала самими сперматозоидами, таким образом, лейкоцитарные свободные радикалы действуют не только напрямую, но и опосредованно, а также через продукцию провоспалительных цитокинов, причем важен не показатель концентрации лейкоцитов, а именно количество АФК, который ими продуцируется.

Существует ряд методик, позволяющих оценивать кислородный метаболизм нейтрофилов. Наиболее широко используемым ввиду простоты исполнения и отсутствия необходимости применения дорогостоящего оборудования стал НСТ-тест в различных вариациях, однако имеющий ряд недостатков: он не позволяет зарегистрировать выработку АФК в динамике, регистрация результатов посредством визуальной микроскопии увеличивает количество субъективных ошибок и не позволяет проводить много исследований [8].

Для оценки функциональной активности лейкоцитов более перспективен метод хемилуминесценции в присутствии хемилуминесцентных активаторов, таких как люминол или люцигенин. Хемилуминесцентный протокол оценки уровня АФК лейкоцитов спермы рекомендован лабораторным Руководством ВОЗ по исследованию семенной жидкости [9] и основан на исследованиях АФК в эякуляте, выполненных ранее [10, 11]. Суть его заключается в измерении интенсивности хемилуминесценции в присутствии люминола, стимула нейтрофилов (форбол-12-мирилат-ацетат, опсонизированный зимозан или N-формилметионил-лейцил-фенилаланин) и пероксидазы из корня хрена. В итоге регистрируется сигнал, пропорциональный концентрации пероксида водорода. Финальным результатом служит условное количество нейтрофилов в

семенной жидкости, генерирующее определенный аналитический сигнал. По мнению авторов, эти протоколы имеют ряд существенных недостатков – как методических, так и принципиальных. Главным недостатком является представление функциональной активности (количества продуцированных лейкоцитами АФК) в единицах числа лейкоцитов. Кроме того, хемилуминесцентная система с пероксидазой из корня хрена позволяет оценивать только продукцию пероксида водорода без учета еще одного очень важного кислородного метаболита – гипохлорита.

**Цель исследования** – оценка активности лейкоцитов как основного источника АФК в семенной жидкости пациентов с нормо- и пато(зоо)спермией при помощи оригинальной методики, разработанной для оценки радикалпродуцирующей функции нейтрофилов крови [11] и адаптированной для анализа семенной жидкости.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 95 мужчин репродуктивного возраста, обратившихся в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова» (Москва) с целью спермиологического обследования. Материалом для исследования стали образцы нативного эякулята, полученные путем мастурбации после половой абстиненции в течение 3–6 дней. Стандартное спермиологическое исследование проводили согласно рекомендациям Руководства ВОЗ (2010) [9]. Хемилуминесцентные измерения проводили на 12-канальном хемилуминометре Lum-1200 (ООО «ДИСофт», Россия).

**Пробоподготовка спермы** включала отделение клеточных компонентов от спермоплазмы. Образец эякулята центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин с последующим двукратным центрифугированием клеточного осадка с 0,9%-ным раствором NaCl в объемном соотношении 1:2 по 10 мин. Все манипуляции – от взятия материала до анализа активности нейтрофилов – занимали не более 120 мин.

**Оценка радикал-продуцирующей активности лейкоцитов.** В кювету, содержащую раствор Хенкса (pH 7,4), стабилизированный HEPES (все реагенты здесь и далее Sigma-Aldrich, США) и люминол, помещали аликвоту дважды отмытых клеток и регистрировали спонтанную хемилуминесценцию в течение 10 мин, затем вносили стимул – (форбол-12-мирилат-13-ацетат [ФМА]) и регистрировали ответ в течение не менее 60 мин. Пример кинетической кривой для практически здорового пациента с нормозооспермией приведен на рис. 1. Из кривой определяли нормированные (деленные на количество лейкоцитов) уровни базальной  $A_{сп}$  и стимулированной хемилуминесценции  $A_{ФМА}$ .

На кривой, приведенной на рис. 1, имеются две фазы: спонтанное (базальное) свечение, уровень которого определяли на 10-й минуте начала регистрации; ФМА-стимулированное свечение, амплитуду которого определяли в максимуме.

**Статистическую обработку данных** проводили, используя программный пакет STATISTICA v.10 («StatSoft», США). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Наличие статистически значимых различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

**Результаты. Радикал-продуцирующая активность лейкоцитов в семенной жидкости.** По результатам спермиологического исследования пациенты разделены на следующие группы: 1) нормозооспермия ( $n=12$ ), 2) астенозооспермия ( $n=17$ ), 3) астенозооспермия+лейкоспермия ( $n=11$ ), 4) астенотератозооспермия ( $n=28$ ), 5) астенотератозооспермия+лей-

коспермия ( $n=15$ ). Из исследования исключены пациенты с нормозооспермией, имевшие лейкоспермию, и пациенты с тератозооспермией или олигоастенотератозооспермией, поскольку они представляли собой малочисленные группы (по 4 человека в каждой). В группе нормо- и патозооспермии содержание лейкоцитов составило от 0,3 до 1,0 млн/мл, в группе с лейкоспермией – от 1,5 до 8 млн/мл.

Между группами «астенозооспермия» и «астенотератозооспермия» и группами «астенозооспермия+лейкоспермия» и «астенотератозооспермия+лейкоспермия» статистически значимых различий по обоим показателям найдено не было, поэтому при дальнейшем анализе их объединяли в группы «патозооспермия» и «патозооспермия+лейкоспермия» соответственно. Для объединенных групп значимые различия выявлены по уровню как базальной, так и стимулированной хемилюминесценции (см. таблицу, рис. 2).

Примеры хемилюминограмм пациентов с патозооспермией, патозооспермией и лейкоспермией приведены на рис. 3. Видно, что во втором случае интенсивность базального и стимулированного свечения выше на два порядка величины.

По уровню стимулированного ответа выделено три варианта хемилюминограмм: 1) «тусклый» ответ с  $A_{ФМА} < 0,5$  усл. ед., 2) «яркий» ответ с  $A_{ФМА} > 2,0$  усл. ед., 3) «умеренно активный» ответ с  $0,5 < A_{ФМА} < 2,0$  усл. ед. В группе «нормозооспермия» «ярких» хемилюминограмм не обнаружено, в группах «патозооспермия» и «патозооспермия+лейкоспермия» выявлено три варианта примерно в равном соотношении, относительно или близком к 1:1:1 (рис. 4).

**Обсуждение.** С целью исследования радикал-продуцирующей активности лейкоцитов в семенной жидкости нами адаптирована методика, ранее разработанная для исследо-

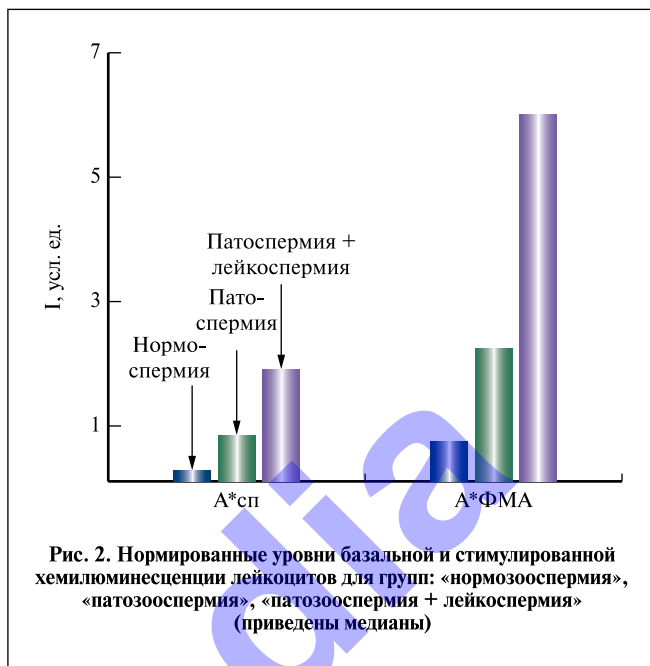


Рис. 2. Нормированные уровни базальной и стимулированной хемилюминесценции лейкоцитов для групп: «нормозооспермия», «патозооспермия», «патозооспермия + лейкоспермия» (приведены медианы)

вания АФК, продуцируемыми нейтрофилами крови. Для всех исследованных образцов (содержание лейкоцитов 0,3 млн/мл и более) аналитической чувствительности было достаточно для надежной регистрации хемилюминограммы. В отличие от протокола, рекомендованного ВОЗ, предлагаемая методика позволяет определять суммарную продукцию АФК с учетом вклада не только пероксида водорода, но и гипохлорита. Аналитическими параметра-

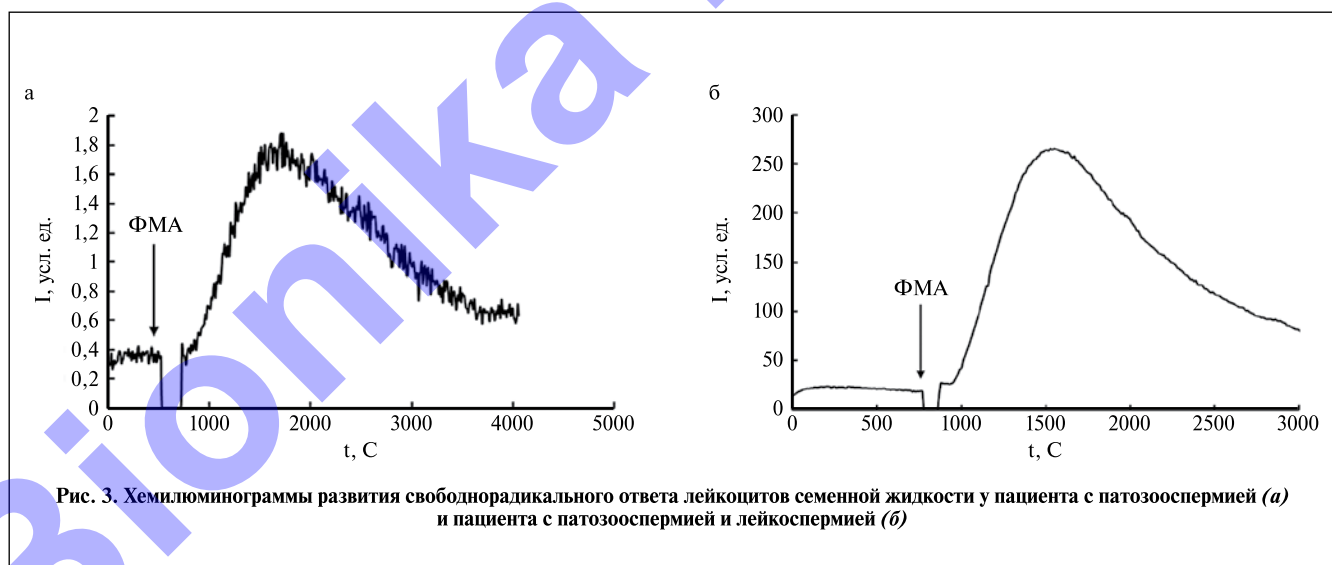
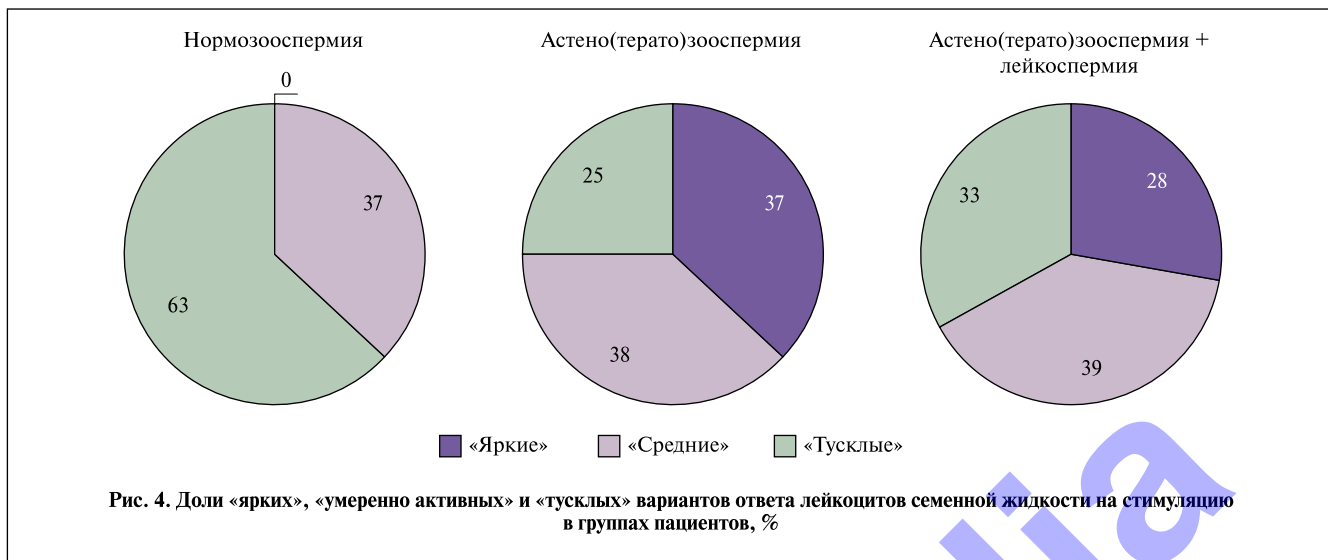


Рис. 3. Хемилюминограммы развития свободнорадикального ответа лейкоцитов семенной жидкости у пациента с патозооспермией (а) и пациента с патозооспермией и лейкоспермией (б)

Т а б л и ц а  
Показатели функциональной активности нейтрофилов в семенной жидкости (приведены медианы и границы межквартильного размаха) и уровни значимости различий между ними

Группы	$A^*_{сп}$	$A^*_{ФМА}$
Нормозооспермия, ( $n=12$ )	0,13 [0,06–0,32]	0,62 [0,48–0,85]
Патозооспермия ( $n=45$ )	0,71 [0,28–1,21]	2,14 [0,98–3,18]
Патозооспермия+лейкоспермия ( $n=26$ )	1,78 [1,35–2,36]	5,94 [2,96–8,10]
Уровень значимости $p$ , патозооспермия по отношению к нормозооспермии	0,03	0,04
Уровень значимости $p$ , патозооспермия+лейкоспермия по отношению к патозооспермии	0,01	0,03



ми являются базальная и стимулированная активность лейкоцитов.

Базальная и стимулированная активность лейкоцитов между группами образцов с астенотерато- и астенозооспермией значимо не различалась, что позволило объединить данные группы для анализа. Лейкоциты в образцах с нормозооспермией в целом менее активны, чем в группе пациентов с патозооспермией, еще более активны лейкоциты при патозооспермии и лейкоспермии. Повышенная продукция АФК в образцах с лейкоспермией была ожидаемой, однако даже при нормальном содержании лейкоцитов продукция АФК в группе патозооспермии превышала таковую в группе нормоспермии примерно в 5 раз, что демонстрирует важность определения не только количества лейкоцитов, но и их активности. Вероятно, при патозооспермии имеется фактор, поддерживающий лейкоциты в активированном состоянии: цитокины, факторы роста и др., выяснение природы которого представляет собой отдельную задачу.

По амплитуде стимулированного ответа группы не являлись однородными. Можно выделить три варианта отклика лейкоцитов на стимул: «яркие», «умеренно активные» и «тусклые» хемилюминограммы. Для группы нормозооспермии получены хемилюминограммы только «тусклого» и «умеренно активного» ответа, что соответствует имеющимся данным, согласно которым избыточная продукция АФК лейкоцитами не сопутствует нормозооспермии. Однако в группах «патозооспермия» и «патозооспермия+лейкоспермия» наблюдали все три варианта отклика в примерно или относительно равной пропорции в каждой группе. Поскольку источником АФК в семенной жидкости служат не только лейкоциты, но и сперматозоиды [13], полученные данные свидетельствуют в пользу того, что не только свободнорадикальная активность лейкоцитов вносит вклад в патозооспермию: примерно в 60–65% случаев патозооспермии сопутствовала относительно невысокая активность лейкоцитов. По-видимому, исследование радикал-продуцирующей активности сперматозоидов в сочетании с оценкой антиоксидантного резерва спермоплазмы будет иметь не меньшее, а возможно и большее, значение для анализа роли окислительного повреждения в патозооспермии.

## Выводы

1. Для анализа суммарного уровня АФК, продуцируемого лейкоцитами семенной жидкости, адаптирован прото-

кол, ранее разработанный для анализа продукции АФК нейтрофилами крови. Аналитическое значение имеют нормированные уровни базальной и стимулированной хемилюминесценции.

2. В группах «патозооспермия», «патозооспермия+лейкоспермия» уровень базальной продукции АФК лейкоцитами выше уровня в группе «нормозооспермия» примерно в 5 и 15, а уровень стимулированной продукции АФК в 3,5 и 9,5 раз соответственно; это свидетельствует о развитии окислительного стресса при патозооспермии за счет их повышенной активности лейкоцитов даже при нормальном их количестве.
3. Не только свободнорадикальная активность лейкоцитов может служить патогенным фактором снижения фертильности при пато(зоо-)спермии. Для оценки уровня окислительного повреждения немаловажной может оказаться информация о радикал-продуцирующей активности сперматозоидов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agarwal A., Durairajanayagam D., Halabi J., Peng J., Vazquez-Levin M. Proteomics, oxidative stress and male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(1):32–58.
2. Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. Male infertility. Moscow: Eksmo; 2009. Russian (Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: Эксмо; 2009).
3. Aitken R.J., Smith T.B., Jobling M.S., Baker M.A., De Iulius G.N. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl*. 2014;16(1):31–38.
4. Sharma R.K., Thompson A., Kothari S., Agarwal A. Oxidative stress in male reproduction. In: Pantopoulos K, Schipper HM, editors. *Principles of Free Radical Biomedicine*: Nova Science Publisher, Inc.; 2012. P. 305–327.
5. Aitken R.J., Baker M.A., Nixon B. Are sperm capacitation and apoptosis the opposite ends of a continuum driven by oxidative stress? *Asian J Androl*. 2015;17(4):633–639.
6. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akyash F., Talebi A.R. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(4):231–240.
7. Ishii T., Yasuda K., Miyazawa M., Mitsuhashi J., Johnson T.E., Hartman P.S. Infertility and recurrent miscarriage with complex II deficiency-dependent mitochondrial oxidative stress in animal models. *Mech Ageing Dev*. 2016;155:22–35.
8. Kulabukhov V.V., Ryabov G.A. Modern methods for assessing the body's oxygen status and the possibility of metabolic monitoring of critical conditions. *Kremlin medicine. Klinicheskij vestnik*. 1996;2:43–46. Russian (Кулабухов В.В., Рябов Г.А. Современные методы оценки кислородного статуса организма и возможности метаболического мониторинга критических состояний. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 1996;2:43–46).
9. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition; 2010. 287 pp.

10. *Aitken R.J., Buckingham D.W., West K.M.* Reactive oxygen species and human spermatozoa: analysis of the cellular mechanisms involved in luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence. *J Cell Physiol.* 1992;151(3):466–477.
11. *McKinney K.A., Lewis S.E., Thompson W.* Reactive oxygen species generation in human sperm: luminol and lucigenin chemiluminescence probes. *Arch Androl.* 1996;36(2):119–125.
12. *Obraztsov I.V., Godkov M.A., Polimova A.M., Dyomin E.M., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A.* Assessment of functional activity of neutrophils in blood with two-step stimulation: a new approach to chemiluminescent analysis. *Russian Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2015;9(18)(4):418–425. *Russian (Образцов И.В., Годков М.А., Полимова А.М., Дёмин Е.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А.* Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилюминесцентному анализу. *Российский иммунологический журнал.* 2015;9(18)(4):418–425).
13. *Aitken R.J., West K.M.* Analysis of the relationship between reactive oxygen species production and leucocyte infiltration in fractions of human semen separated on Percoll gradients. *Int J Androl.* 1990;13(6):433–451.

Поступила 18.03.19

Принята в печать 05.11.19

Received 18.03.19

Accepted 05.11.19

Источник финансирования: Отсутствует  
Financing source: Absents

#### FUNCTIONAL ACTIVITY OF LEUCOCYTES IN SEMINAL FLUID OF PATIENTS WITH PATHOSPERMIA

*E.V. Proskurnina<sup>1</sup>, N.A. Melnikov<sup>2</sup>, V.B. Chernykh<sup>1</sup>, S.Yu. Chistyakova<sup>2</sup>, D.A. Okhobotov<sup>2,4</sup>, A.A. Kamalov<sup>2,4</sup>*

<sup>1</sup> Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia; <sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Medical Scientific and Educational Center, Moscow, Russia

Corresponding author: E.V. Proskurnina – Doctor of Medical Sciences, Head researcher of Laboratory of Molecular Biology of Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia; e-mail: proskurnina@gmail.com

**Objective.** Assessment of leukocyte activity as the main source of ROS in seminal fluid of patients with normospermia and pathospermia using an original protocol based on the kinetic chemiluminescence method and adapted for semen analysis.

**Materials and methods.** A prospective study was attended by 95 men of reproductive age who applied to the Research Center of Medical Genetics (Moscow) for semen analysis. The material for the study were samples of native ejaculate. Chemiluminescent measurements were performed on a Lum-1200 chemiluminometer (DISoft, Russia) using the original method.

**Results.** Both in amplitude of basal and stimulated response, between the “normozoospermia”, “pathozoospermia” and “pathozoospermia + leucospermia” groups, significant differences were obtained in the level of ROS production by leukocytes ( $p < 0.05$ ): the median level of basal chemiluminescence, normalized on the count of leukocytes was 0.13, 0.71 and 1.78, respectively; the median level of stimulated chemiluminescence normalized to the number of leukocytes was 0.62, 2.14, 5.94, respectively. The level of stimulated response did not exceed 0.5 arb. units in normozoospermic samples. In pathospermic groups, the level of stimulated response was low in about a third of semen samples, it was moderate in one third of patients, and high in one third of patients.

**Conclusions.** A protocol previously developed for blood analysis was adapted to analyze the total ROS level produced by leukocytes in seminal fluid. In the groups of “pathozoospermia”, “pathozoospermia + leucospermia”, the level of basal ROS production by leukocytes was about

5 and 15 times higher than in the “normozoospermia” group, the level of stimulated ROS production was 3.5 and 9.5 times; this indicates oxidative stress, including with a normal number of leukocytes.

**Keywords:** *Reactive oxygen species, chemiluminescence, pathozoospermia, semen fluid, spermatozoa, leucocytes, leucospermia*

*Authors declare no conflict of interests. For citation: Proskurnina E.V., Melnikov N.A., Chernykh V.B., Chistyakova S.Yu., Okhobotov D.A., Kamalov A.A. Functional activity of leucocytes in seminal fluid of patients with pathospermia. Urologiia. 2019;6:00–00.*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.6.00-00>*

#### Информация об авторах:

Проскурнина Е.В. – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Медико-генетического центра им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия; e-mail: proskurnina@gmail.com

Мельников Н.А. – ординатор факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: melniko.nikita@yandex.ru

Чистякова С.Ю. – студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: sevastyana98@gmail.com

Черных В.Б. – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия; e-mail: chernykh@med-gen.ru

Охоботов Д.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, старший научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: 14072003m@gmail.com

Камалов А.А. – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru

#### Information about the authors:

Proskurnina E.V. – MD, Doctor of Medical Sciences, chief researcher at the Laboratory of Molecular Biology of Bochkov Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; e-mail: proskurnina@gmail.com

Melnikov N.A. – MD, resident at the Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: melniko.nikita@yandex.ru

Chistyakova S.Y. – student at the Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: sevastyana98@gmail.com

Chernykh V.B. – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders of Bochkov Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; e-mail: chernykh@med-gen.ru

Okhobotov D.A. – MD, Candidate of Medical Sciences, associate professor at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, senior researcher at the Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: 14072003m@gmail.com

Kamalov A.A. – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, director of the Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, head of the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru