

© ГАЛЬКОВИЧ К.Р., 2022

Галькович К.Р.

ЦИСТАТИН С В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ

АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения»; 614095, Пермь, Россия

Одним из компонентов семенной плазмы является цистатин С, входящий в группу цистатинов, основная функция которых – подавление активности цистеиновых протеаз. Отмечена взаимосвязь изменения концентрации белков семенной плазмы с концентрацией, подвижностью и морфологией сперматозоидов.

Цель исследования: изучить концентрацию цистатина С в сыворотке крови и образцах эякулята здоровых и мужчин с бесплодием.

Изучены образцы сыворотки крови и эякулята 69 мужчин репродуктивного возраста. Эякулят исследовали с помощью анализатора спермы SQA-V («MES», Израиль). По результатам исследования выделили 3 группы: основную (группа 1, n=11) с азооспермией, группу сравнения (группа 2, n=10) с олигоастенозооспермией и контрольную (группа 3, n=34) с нормальными показателями спермограммы.

В сыворотке крови и образцах семенной плазмы концентрацию цистатина С определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Цистатин С – ИФА – БЕСТ» (А-9130, ООО «Вектор-Бест», Россия). Цистатин С был обнаружен во всех образцах эякулята, медиана и интерквартильный диапазон концентрации 12,80 (12,50; 13,10) мг/л, в сыворотке крови соответственно 2,30 (1,10; 4,00) мг/л. Медиана концентрации цистатина С в семенной плазме была достоверно выше аналогичного показателя в сыворотке крови в 5,56 раз. Отмечено статистически значимое различие показателя уровня данного белка в эякуляте больных азооспермией и здоровых лиц ($p=0,016745$). Между концентрацией цистатина С и показателями фертильности эякулята корреляционная взаимосвязей не обнаружено ($R < |0,3|$). Требуется продолжение изучения цистатина С в норме и при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы, так как не ясны физиологическая роль цистатина С в сперме и патогенетические механизмы участия данного протеина в патологических процессах в урогенитальном тракте мужчины.

Ключевые слова: цистатин С; эякулят; семенная плазма; олигоастенозооспермия; мужское бесплодие.

Для цитирования: Галькович К.Р. Цистатин С в сыворотке крови и семенной плазме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (12): 699-704. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-699-704>

Для корреспонденции: Галькович Константин Романович, канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней; e-mail: kr20211@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам компании АО «Вектор-Бест» за безвозмездное предоставление тест-системы для ИФА; зав. лаб. «МедЛабЭкспресс» канд. мед. наук О.Ю. Ненашевой и биологу клинко-диагностической лаборатории Н.А. Каленской за помощь в сборе образцов и анализе спермограммы.

Поступила 12.07.2022

Принята к печати 25.08.2022

Опубликовано 00.12.2022

Gal'kovich K.R.

CYSTATIN C IN BLOOD SERUM AND SEMINAL PLASMA

ANO DPO «Perm Institute of Medical Workers Advanced Training», 614096, Perm, Russia

One of the components of seminal plasma is cystatin C, which is part of the group of cystatins, whose main function is to suppress the activity of cysteine proteases. The relationship of changes in the concentration of seminal plasma proteins with the concentration, motility and morphology of spermatozoa was noted.

To study the concentration of cystatin C in blood serum and ejaculate samples of healthy and infertile men..

Blood serum and ejaculate samples of 69 men of reproductive age were studied. The ejaculate was examined using the SQA-V sperm analyzer ("MES", Israel). According to the results of the study, three groups were identified: the main group (group 1, n=11) with azoospermia, the comparison group (group 2, n=10) with oligoastenoospermia and the control group (group 3, n=34) with normal spermogram indicators. In blood serum and seminal plasma samples, the concentration of cystatin C was determined by solid-phase enzyme immunoassay using the Cystatin C – ELISA – BEST test system (A-9130, Vector-Best LLC, Russia).

Cystatin C was detected in all ejaculate samples, the median and interquartile concentration range is 12,80 (12,50; 13,10) mg/l, in serum 2,30 (1,10; 4,00) mg/l, respectively. The median concentration of cystatin C in seminal plasma was significantly higher than the same indicator in blood serum by 5,56 times. There was a statistically significant difference in the level of this protein in the ejaculate of patients with azoospermia and healthy individuals ($p=0,016745$). No correlation was found between the concentration of cystatin C and the fertility of the ejaculate ($R < |0,3|$).

It is necessary to continue studying cystatin C normally and in diseases of the organs of the male reproductive system, since the physiological role of cystatin C in sperm and the pathogenetic mechanisms of participation of this protein in pathological processes in the urogenital tract of a man are not clear.

Key words: cystatin C; ejaculate; seminal plasma; oligoastenoospermia male infertility.

For citation: Gal'kovich K.R. Cystatin C in blood serum and seminal plasma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (12): 699-704 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-699-704>

For correspondence: Gal'kovich Konstantin Romanovich, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine; e-mail: kr20211@yandex.ru

Information about author:

Gal'kovich K.R., <https://orcid.org/0000-0001-9039-7117>.

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

Funding. *The study had no sponsor support.*

Acknowledgment. *The author expresses gratitude to the employees of Vector-Best JSC for the gratuitous provision of a test system for the enzyme immunoassay; head of the lab. "MedLabExpress" Candidate of Medical Sciences O.Yu. Nenasheva and biologist of the clinical diagnostic laboratory N.A. Kalenskaya for their help in collecting samples and analyzing the spermogram.*

Received 12.07.2022

Accepted 25.08.2022

Published 00.12.2022

Введение. В структуре бесплодных браков мужская инфертильность выявляется примерно в 50% случаев [1, 2]. Для определения плодovitости мужчины традиционно проводится анализ спермы [3,4]. Отмечена взаимосвязь протеома эякулята с показателями концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов [5-7].

Одним из компонентов семенной плазмы является белок цистатин С (англ. *Cystatin C, Cystatin 3, CST3*), входящий в группу цистатинов, основная функция которых – подавление активности цистеиновых протеаз. Он представляет собой пептид, с молекулярной массой около 13 кДа, состоящий из 122 аминокислотных остатков и характеризующийся основными свойствами [8,9]. Зрелая, активная форма человеческого цистатина С (цистатин С-мономер) состоит из одной негликозилированной полипептидной цепи, содержащей четыре характеристических участка (домена), образованных парами цистеиновых остатков. Цистатин С-мономер определяется практически во всех биологических жидкостях организма, наибольшее его содержание выявлено в моче, сперме, слюне, ликворе и молоке [8–12]. В некоторых из них, например, в цереброспинальной жидкости, концентрация указанного протеина значительно превышает (в 5 раз) концентрацию в сыворотке крови [8,9]. Описано также присутствие данного вещества в органах мужской репродуктивной системы [14].

Элиминация цистатина С из кровотока на 99% осуществляется почками. Указанный белок свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах; его молекула не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. В практике клинико-диагностических лабораторий широко используется расчёт скорости клубочковой фильтрации по определению цистатина С в сыворотке крови: указанное вещество выступает в роли маркера нарушения фильтрационной функции почек [11, 15–17].

Являясь ингибитором цистеиновых протеиназ, данный белок блокирует их активность и, тем самым, подавляет осуществляемую протеиназами деградацию внеклеточного матрикса. Таким образом, цистатин С стимулирует синтез или распад внеклеточных структур: в стенках сосудов (атеросклероз) [18]; при ремоделировании миокарда (острый коронарный синдром) [19]; при инвазии злокачественных новообразований [20]. Анализ на цистатин С применяется для диагностики патологических процессов в урологии, нефрологии, кардиологии, неврологии, онкологии [17, 21, 22].

В доступной литературе обнаружены лишь еди-

ничные публикации, посвящённые определению цистатина С в сперме [10,16,23,24]. Нам представляется актуальным сравнительный анализ концентрации вышеописанного вещества в крови и в эякуляте, выявление изменений уровня данной субстанции в сперме у больных с нарушением фертильности.

Целью исследования было изучение концентрации цистатина С в сыворотке крови и образцах эякулята здоровых и мужчин с бесплодием.

Материал и методы. В исследование были включены 69 мужчин репродуктивного возраста (32,9±7,6 года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех обследованных отсутствовали изменения в общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения.

Образцы эякулята собирали после 2–4 дней полового воздержания и оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [3]. Семенную плазму отделяли путем центрифугирования при 2000 g (3000 об/мин) в течение 15–20 мин на центрифуге CM-6M («ELMI», Латвия). Аликвоты супернатантов биологического материала переносили в пробирки Эппендорф и хранили до исследования при температуре –40°C. Для подсчета концентрации и общего количества сперматозоидов, а также оценки их подвижности использовали анализатор спермы SQA-V («MES», Израиль) [4].

Кровь забирали методом венепункции кубитальной вены перед сбором эякулята. Сыворотку крови и семенную плазму отделяли центрифугированием образцов при 3000 об/мин.

Концентрацию цистатина С определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Цистатин С – ИФА – БЕСТ» (А-9130) производства компании «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 3 группы. Основную группу (группа 1) составили 11 пациентов с отсутствием сперматозоидов в эякуляте (азооспермией). Группа сравнения (группа 2) включала 10 пациентов с олигоастенозооспермией. Критериями включения являлась концентрация сперматозоидов ниже 15 млн/мл или общее содержание спер-

матозоидов ниже 40 млн в эякуляте [3]. Контрольная группа (группа 3) была представлена образцами спермы 48 здоровых мужчин, характеризовавшимися нормальными параметрами [3]. Группы были сопоставимы по возрасту. Характеристика образцов эякулята представлена в 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 [*Q1*; *Q3*], а также минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Полученные результаты оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Эти данные позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере

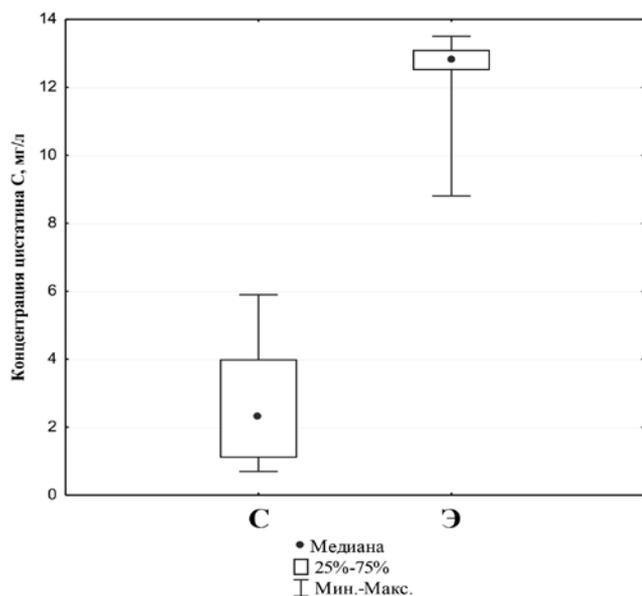


Рис. 1. Концентрация цистатина С в сыворотке крови (с) и семенной плазме эякулята (э) обследованных.

их распределения и послужили основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа. Для сравнения трех независимых выборок использовали *H*-критерий Краскела-Уоллиса. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) по Спирмену. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (*p*) принималась величина уровня статистической значимости равная или меньшая 0,05.

Результаты. Цистатин С был обнаружен во всех образцах эякулята, что совпадает с данными других исследователей [10,16,23,24]. Его средняя концентрация составила $12,615 \pm 0,842$ мг/л, медиана и интерквартильный диапазон концентрации $12,80$ [12,50; 13,10] мг/л (рис. 1; табл. 2). Результаты колебались в диапазоне от 8,8 до 13,5 мг/л и различались в 1,53 раза (коэффициент вариации $CV=6,67\%$).

Указанный протеин был определен нами также в сыворотке крови: среднее содержание цистатина С – $2,69 \pm 1,63$ мг/л, медиана и интерквартильный диапазон – $2,30$ (1,10; 4,00) мг/л (см. рис. 1; табл. 2). Наблюдался разброс данных от 0,70 до 5,90, максимальное значение в 4,68 раза превосходило минимальное ($CV=61,92\%$).

Средняя концентрация цистатина С в семенной плазме была достоверно выше аналогичного показателя в сыворотке крови в 4,76 раз, медиана – в 5,56 раз (критерий Вилкоксона $T=0,00$; $p = 0,000000$). Выявленная закономерность присутствовала также при сравнении данных в крови и эякуляте в исследуемых группах (табл. 2).

Сравнение содержания цистатина С в сыворотке крови не показало статистически значимой разницы между группами обследованных ($N = 3,247954$; $p > 0,05$) (табл. 2). Однако, при сопоставлении показателей концентрации данного белка в семенной плазме в группах были установлены достоверные различия: $N = 7,812972$, $p=0,0201$. При попарном сравнении отмечено статистически значимое различие показателя уровня цистатина С в семенной плазме между больными азооспермией (группа 1) и аналогичным показате-

Таблица 1

Характеристика образцов эякулята обследованных

Показатель	Группа 1 (n = 11)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 48)	p (критерий Краскела-Уоллиса)
Объём ,мл	$4,1 \pm 1,6$ 3,9 [3,2; 4,8] 2,0-8,0	$4,2 \pm 1,7$ 4,1 [2,5; 5,0] 2,2-7,2	$4,1 \pm 1,2$ 4,1 [3,3; 4,9] 2,0-7,2	$N=0,0504747$ $p=0,9751$
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	0 ± 0 0 [0; 0] 0	$8,83 \pm 3,83$ 8,85 [7,00; 11,30] 2,00-14,10	$88,91 \pm 54,67$ 81,55 [53,60; 110,10] 15,60-252,00	$N=44,81736$ $p < 0,0000$ $p_{1-2} = 0,692956$ $p_{1-3} = 0,000000$ $p_{2-3} = 0,000096$
Содержание сперматозоидов в эякуляте (млн/эякулят)	0 ± 0 0 [0; 0] 0	$36,08 \pm 26,11$ 28,60 [17,60; 47,50] 2,00 -87,40	$334,38 \pm 174,84$ 303,05 [201,40 ; 439,85] 49,90 - 716,20	$N=44,38356$ $p < 0,0000$ $p_{1-2} = 0,653794$ $p_{1-3} = 0,000000$ $p_{2-3} = 0,000121$

Примечание. В числителе: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (*Me*; [25% квантиль – 75% квантиль]).

телем в группе здоровых лиц (группа 3). Содержание указанного протеина в сперме пациентов с олигоастенозооспермией (группа 2) и азооспермией (группа 1) достоверно не различалось, не было зарегистрировано также значимой разницы показателей между группой больных олигоастенозооспермией (группа 2) и здоровыми (группа 3).

Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией цистатина С в сыворотке крови и содержанием данного белка в семенной плазме также не выявил достоверных различий. Коэффициент корреляции Спирмена для суммарного массива данных исследуемых мужчин $R = 0,015159$; в основной группе (группе 1) $R_1 = -0,072727$; в группе сравнения (группе 2) $R_2 = -0,629972$; в контрольной группе (группе 3) $R_3 = 0,165228$.

При анализе взаимоотношений между содержанием цистатина С в семенной плазме и показателями фертильности эякулята не выявлена корреляционная

взаимосвязь уровня данного протеина и концентрации сперматозоидов ($R = 0,305836$, в исследуемых группах $R_2 = 0,366974$; $R_3 = -0,061426$, соответственно).

Зависимость концентрации цистатина С в семенной плазме от концентрации сперматозоидов в эякуляте в исследованной выборке описывалась уравнением линейной регрессии (рис. 3):

$$\text{Концентрация цистатина С (мг/л)} = 12,3294 + 0,0045 \cdot x,$$

где: x – концентрация сперматозоидов в эякуляте (млн/мл).

Не регистрируется статистически значимая закономерность при анализе корреляционных взаимосвязей между содержанием цистатина С в семенной плазме и общего количества сперматозоидов в эякуляте ($R = 0,220747$; $R_2 = 0,213419$; $R_3 = -0,010689$). Отсутствует корреляционная взаимосвязь концентрации цистатина С с объёмом спермы ($R = -0,313330$, $R_1 = -0,518182$, $R_2 = 0,213419$, $R_3 = -0,332862$) и с вязкостью эякулята ($R = 0,306162$, $R_1 = 0,223861$, $R_2 = -0,035028$, $R_3 = 0,392996$).

Обсуждение. Информация в большом количестве литературных источников посвящена определению цистатина С в сыворотке крови [2, 15], меньшее число публикаций отражают закономерности присутствия данного белка в других биологических жидкостях – моче, слюне, ликворе [9, 11]; обнаруживаются лишь единичные работы, посвящённые исследованию цистатина С в сперме [10, 16, 23, 24]. Нам не встретилось ни одной публикации, где проводится сравнительный анализ результатов практически одновременного исследования данного протеина в сперме и сыворотке крови у одних и тех же мужчин. В нашем исследовании впервые был определён цистатин С у одних и тех же лиц в эякуляте и сыворотке крови. Полученные нами результаты подтверждают наличие цистатина С в семенной плазме и впервые выявляют чёткую закономерность: концентрация указанного белка в семенной плазме статистически значимо выше по сравнению с сывороткой крови, при исследовании параллельных образцов ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Разброс значений концентрации цистатина С в семенной плазме в наших исследованиях от 8,8 до 13,5 мг/л ($CV = 6,67\%$). В работе L. Carlsson и соавт. [10], данный протеин выявлен также во всех образцах семенной

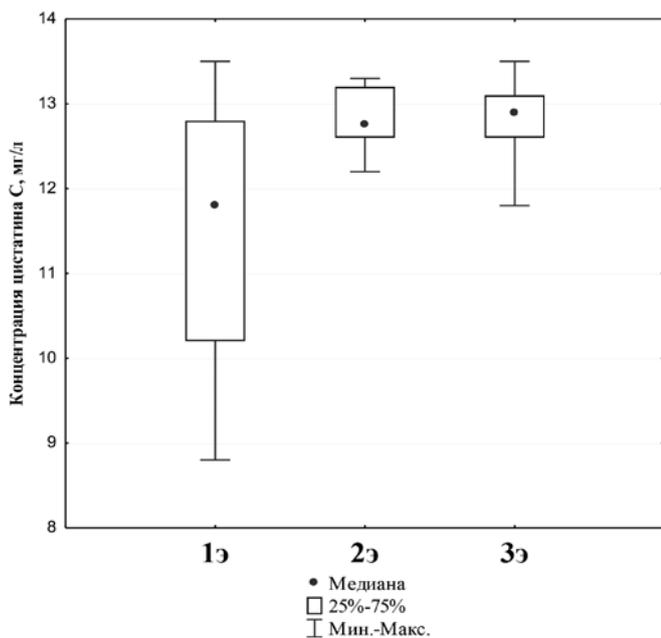


Рис. 2. Концентрация цистатина С в семенной плазме эякулята (э) обследованных. 1 – основная группа; 2 – группа сравнения; 3 – контрольная группа.

Таблица 2

Концентрация цистатина С в сыворотке крови и в семенной плазме обследованных, мг/л

Показатель	Группа 1 (n = 11)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 48)	p (критерий Краскела-Уоллиса)
Сыворотка крови, мг/л	$3,24 \pm 1,75$	$3,45 \pm 2,01$	$2,41 \pm 1,47$	$H = 3,247954 (p = 0,1971)$
	3,90 (1,60; 4,90)	3,80 (1,10; 5,20)	2,0 (1,10; 3,55)	$p_{1-2} = 1,000000$
	0,70 – 5,70	0,70 – 5,80	0,70 – 5,90	$p_{1-3} = 0,579294$ $p_{2-3} = 0,434922$
Семенная плазма, мг/мл	$11,55 \pm 1,56$	$12,81 \pm 0,37$	$12,82 \pm 0,41$	$H = 7,812972 (p = 0,0201)$
	11,80 (10,20; 12,80)	12,75 (12,60; 13,20)	12,90 (12,60; 13,10)	$p_{1-2} = 0,152893$
	8,80 – 13,50	12,20 – 13,30	11,80 – 13,50	$p_{1-3} = 0,016745$ $p_{2-3} = 1,000000$
p (критерий Вилкоксона)	$p = 0,003346$	$p = 0,005062$	$p = 0,000000$	

Примечание. В числителе: среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Ме и [25% квартиль; 75% квартиль]), под дробью Мин – Макс результаты.

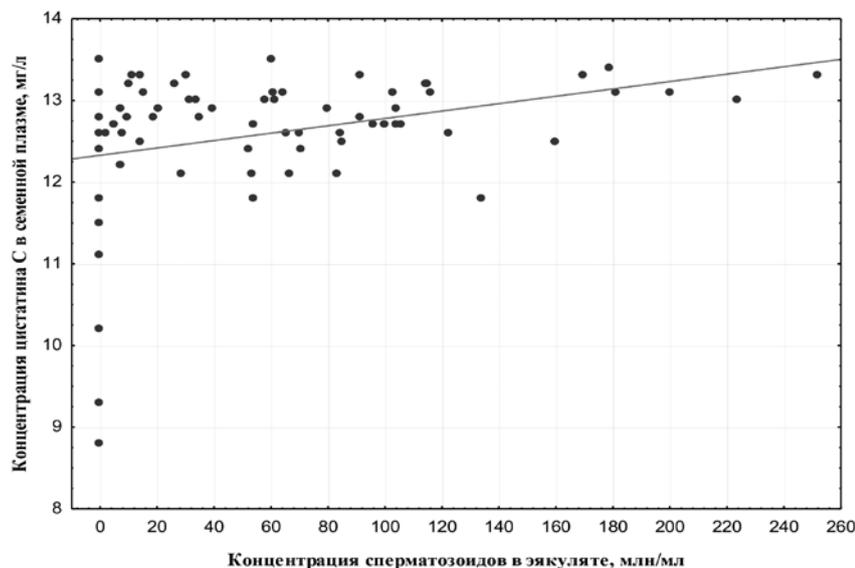


Рис. 3. Зависимость концентрации цистатина С в семенной плазме (в мг/л) от концентрации сперматозоидов в эякуляте (в млн/мл).

плазмы, однако значения концентрации значительно отличались от результатов, полученных нами: у L. Carlsson и соавт. от 25,8 (95% доверительный интервал: 22,3-29,4 мг/л) до 77,0 мг/л (95% доверительный интервал: 71,9-82,1 мг/л). Мы использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа, в то время как наши коллеги – метод турбидиметрии на Architect Ci8200. Столь значительное отличие значений предположительно можно объяснить разным разведением образцов эякулята, которое применяется при проведении иммуноферментного анализа и при турбидиметрии.

На сегодняшний день окончательно не решён вопрос о происхождении цистатина С в составе эякулята. Возможно, часть данного протеина попадает в эякулят из микрососудистого русла. Известно, что цистатин С с постоянной скоростью синтезируется также всеми ядродержащими клетками [8]. Вероятно, указанный белок также образуется и в органах репродуктивной системы мужчины, что подтверждается результатами исследования Т. Jiborn и соавт. [14]: иммуногистохимический анализ показал широкое распространение цистатина С в нормальных тканях яичка, придатка яичка, семявыносящего протока, семенного пузырька и предстательной железы.

В настоящий момент продолжается изучение протеома семенной плазмы, выявление взаимосвязи её компонентов с показателями фертильности сперматозоидов [5, 6, 25-29]. С этих позиций, если рассмотреть гипотезу о том, что цистатин С продуцируется предстательной железой, семенными пузырьками, яичками, и их придатками, с секретами вышеописанных желёз попадает в эякулят, логично предположить различие значений в семенной плазме больных со сниженной фертильностью и здоровых мужчин вследствие предполагаемого патологического процесса в железах (воспаления, пролиферации, нарушений в микрососудистом русле и др.).

В публикации G. Silva и соавт. [16], на примере 75 образцов эякулята была изучена взаимосвязь между

показателями фертильности спермы и уровнем цистатина С в оценке мужского бесплодия. Уровень цистатина С семенной плазмы достоверно различался у мужчин с нормоспермией и олигоастенозооспермией ($83,50 \pm 02,40$ против $30,34 \pm 02,52$ мг/л соответственно, $p < 0,001$). У больных олигоастенозооспермией с различной её степенью (тяжелая, умеренная и лёгкая), средние значения цистатина С семенной плазмы были сходны между собой ($p > 0,05$) и достоверно различались ($p < 0,05$) только с аналогичным показателем в группе нормоспермии. Уровень данного белка в семенной жидкости положительно коррелировал ($p < 0,05$) с подвижностью и концентрацией сперматозоидов [16].

Исследования, проведённые нами, не выявили статистически значимых различий уровня цистатина С в семенной плазме при олигоастенозооспермии в сравнении с фертильными мужчинами ($p > 0,05$), не коррелировало между собой содержание указанного белка в сперме с числом сперматозоидов в 1 мл и в целом в эякуляте ($R > 0,08$). Однако у больных с азооспермией установлено достоверное отличие при сравнении значений концентрации цистатина С с аналогичным показателем у здоровых мужчин ($p = 0,016745$). Данный факт свидетельствует о том, что вероятно у пациентов с азооспермией нарушения в органах мужской репродуктивной системы более выражены, что отрицательно отражается на сперматогенезе. По нашему мнению, уровень содержания цистатина С косвенно может указывать на нарушение сперматогенеза.

По результатам своих исследований, G. Silva и соавт. [16], положительно оценивают роль данного протеина как возможного маркера нарушений фертильности мужчин на субклинических стадиях, по нашему же предположению, показатель концентрации цистатина С в эякуляте не выполняет маркерную функцию при оценке фертильности мужчины.

Для более точных выводов необходимо исследование динамики концентрации данного протеина у лиц с нормальной и сниженной фертильностью с использованием большего количества образцов семенной плазмы, на больших массивах данных.

В работе R. Lee и соавт. [30] отмечено, что цистатин С экспрессируется в женских половых путях, в частности, в эпителии слизистой шейки матки и в эндометрии, особенно в периоды, близкие к овуляции. Цервикальный цистатин С может предотвращать преждевременную реакцию акросомы, тем самым сохраняя способность оплодотворения сперматозоидов до того, как последние достигнут фаллопиевой трубы. Кроме того, цистатин С может помочь сперме войти в верхние отделы женского репродуктивного тракта, улучшая подвижность сперматозоидов [30]. По нашему предположению, часть данного протеина поступает в женские половые пути в составе эякулята и может благотворно влиять на процессы оплодотворения.

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день не ясны физиологическая роль цистатина С в сперме, патогенетические механизмы участия данного протеина в патологических процессах в органах мужской репродуктивной системы. Необходимо продолжение изучения цистатина С в норме и при заболеваниях органов уrogenитального тракта мужчины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Первова Ю.В., Старикова Т.В. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21(3):61-8. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-61-68.
4. Кубарев О.Г., Ненасшева О.Ю., Галькович К.Р. Использование автоматического анализатора для исследования эякулята. *Лабораторная служба*. 2018;7(3):183.
7. 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): 151-7. DOI:10.51620/0869-2084-2022-67-3-151-157.
8. Каюков И. Г., Смирнов А. В., Эмануэль В. Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012; 16(1):22-39. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39.
11. Кисельникова О.В., Спивак Е.М., Мозжухина Л.И. Цистатин С в оценке скорости клубочковой фильтрации почек у детей и подростков. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34 (1): 63–6.
15. Муркамиллов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамиллова Ж.А. Цистатин С как маркер хронической болезни почек. *Терапия*. 2019; 4: 57-62. DOI:10.18565/therapy.2019.4.57-62.
25. Галькович К. Р., Кривцов А. В., Соснин Д. Ю. Интерлейкин-4 и прокальцитонин в эякуляте мужчин с нарушением фертильности. *Лабораторная служба*. 2019; 8(1):20.
26. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И. Модификация протокола аналитического этапа спермограммы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (2): 106-10. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-106-110.
27. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Бекпергенова А.В., Бондаренко Т.А.. Характеристика микробиоты и цитокинового профиля спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом. *Урология*. 2020; 5: 67-72. DOI: 10.18565/urology.2020.5.67-72.
28. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Пацап О.И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры. Часть I. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2021; 1 (1): 57-68. DOI: 10.14489/1cnp.2021.01.pp.057-068.
29. Соснин Д. Ю., Галькович К. Р., Кривцов А. В. Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21(4):62–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-62-67.

REFERENCES

1. Pervova Yu.V., Starikova T.V. Effects of exogenic and endogenic factors on male fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2020; 21(3):61-8. (in Russian)
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S et al. Male Infertility. *Lancet*. 2021; 397(10271):319-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
3. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO, 2010.
4. Kubarev O.G., Nenasheva O.Yu., Gal'kovich K.R. Using an automatic analyzer to study the ejaculate. *Laboratornaya sluzhba*. 2020; 9(1):84–9. (in Russian)
5. Moretti E., Collodel G., Mazzi L., Campagna M., Iacoponi F., Figura N. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertil. Steril*. 2014; 102 (2): 354-60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.017.
6. Pilatz A, Hudemann C, Wolf J, Halefeld I, Paradowska-Dogan A, Schuppe HC et al. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 2017; 5 (1): 23-30.
7. Bukharin O.V., Kuz'min M.D., Perunova N.B., Nikiforov I.A., Chainikova I.N., Ivanova E.V. Diagnostic cytokine marker of male infertility – interleukin 4. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67 (3): 151-7. (in Russian)
8. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in current medicine. *Nefrologiya (Saint-Petersburg)*. 2012; 16(1):22-39. (in Russian)

9. Nowroozpoor A., Gutterman D., Safdar B. Is microvascular dysfunction a systemic disorder with common biomarkers found in the heart, brain, and kidneys? – A scoping review. *Microvasc. Res*. 2021:104123. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104123.
10. Carlsson L., Ronquist G., Ronquist G., Eliasson R., Egberg N., Larsson A.. Association of cystatin C with prostatesomes in human seminal plasma. *Int. J. Androl*. 2011; 34(4):363-8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01090.x.
11. Kiselnikova O.V., Spivak E.M., Mozzhukhina L.I. Cystatin C for assessment of renal glomerular filtration rate in children and adolescents. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 34 (1): 63–6. (in Russian)
12. Barbati A., Aisa M.C., Cappuccini B., Zamarrá M., Gerli S., Di Renzo G.C. Urinary Cystatin-C, a marker to assess and monitor neonatal kidney maturation and function: validation in twins. *Pediatr Res*. 2021; 89(4):932-9. DOI: 10.1038/s41390-020-0965-8.
13. Nakane S., Fujita K., Azuma S., Urushihara R., Kamada M., Harada M. et al. CSF cystatin C and diffusion tensor imaging parameters as biomarkers of upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2018; 172:162-8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.07.008.
14. Jiborn T., Abrahamson M., Wallin H., Malm J., Lundwall A., Gadaleanu V. et al. Cystatin C is highly expressed in the human male reproductive system. *J. Androl*. 2004; 25(4):564-72. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02827.x.
15. Murkamilov I.T., Aytbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A. Cystatin C as a marker of chronic kidney disease. *Terapiya*. 2019; 4: 57-62. (in Russian)
16. Silva G.P., Grangeiro V.P.X., de Oliveira C.F.D., Neto F.L. Cystatin C and Seminal Parameter Evaluation in Patients with End-Stage Renal Disease. *Curr. Urol*. 2020; 14(4):178-82. DOI: 10.1159/000499241.
17. Luft F.C. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021; 231(1):e13479. DOI: 10.1111/apha.13479.
18. Selvi E., Aybal Kutlugun A., Tangal N.G., Murat K., Akkan T., Beyan E. et al. Relationship between renal volume and atherosclerosis in nondiabetic hypertensive patients with normal glomerular filtration rate. *Clin. Exp. Hypertens*. 2021; 43(4):373-7. DOI: 10.1080/10641963.2021.1890765.
19. Ivey-Miranda J.B., Inker L.A., Griffin M., Rao V., Maulion C., Turner J.M. et al. Cystatin C and Muscle Mass in Patients With Heart Failure. *J. Card. Fail*. 2021; 27(1):48-56. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.07.013.
20. Kwon W.S., Kim T.S., Nahm C.H., Moon Y., Kim J.J. Aberrant cystatin-C expression in blood from patients with breast cancer is a suitable marker for monitoring tumor burden. *Oncol. Lett*. 2018; 16(5):5583-90. DOI: 10.3892/ol.2018.9380.
21. Chang Z., Zou H., Xie Z., Deng B., Que R., Huang Z. et al. Cystatin C is a potential predictor of unfavorable outcomes for cerebral ischemia with intravenous tissue plasminogen activator treatment: A multicenter prospective nested case-control study. *Eur. J. Neurol*. 2021; 28(4):1265-74. DOI: 10.1111/ene.14663.
22. Wang H., Shan D., Dong Y., Yang X., Zhang L., Yu Z. Correlation analysis of serum cystatin C, uric acid and lactate dehydrogenase levels before chemotherapy on the prognosis of small-cell lung cancer. *Oncol. Lett*. 2021; 21(1):73. DOI: 10.3892/ol.2020.12334.
23. Vernekar V., Velhal S., Bandivdekar A. Evaluation of cystatin C activities against HIV. *Indian J. Med. Res*. 2015; 141(4):423-30. DOI: 10.4103/0971-5916.159282.
24. Codognoto V.M., Yamada P.H., Schmith R.A., Rydygier de Ruediger F., de Paula Freitas-Dell'Aqua C., de Souza F.F., Brochine S. et al. Cross comparison of seminal plasma proteins from cattle and buffalo (*Bubalus bubalis*). *Reprod. Domest. Anim*. 2020; 55(1):81-92. DOI: 10.1111/rda.13589.
25. Galkovich K.R., Krivtsov A.V., Sosnin D.Yu. Interleukin-4 and procalcitonin in the ejaculate of men with impaired fertility. *Laboratornaya sluzhba*. 2019; 8(1):20. (in Russian)
26. Sapozhkova Zh.Yu., Eremin K.I. Updates in protocol for human semen examination. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (2): 106-10. (in Russian)
27. Bukharin O.V., Kuzmin M.D., Perunova N.B., Nikiforov I.A., Chainikova I.N., Ivanova E.V. Characterization of the microbiota and cytokine profile in sperm plasma in men with chronic bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2020; 5: 67-72. (in Russian)
28. Sapozhkova Zh.Yu., Milovanova G.A., Patsap O.I. Laboratory diagnostics of male infertility. Biomarkers. Part I. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya*. 2021; 1(1):57-68. (in Russian)
29. Sosnin D.Yu., Galkovich K.R., Krivtsov A.V. Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2020; 21(4): 62–7. (in Russian)
30. Lee R.K., Tseng H.C., Hwu Y.M., Fan C.C., Lin M.H., Yu J.J. et al. Expression of cystatin C in the female reproductive tract and its effect on human sperm capacitation. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2018;16(1):8. DOI: 10.1186/s12958-018-0327-0.