

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ ЦИНКА В СПЕРМОПЛАЗМЕ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА ЧЕЛОВЕКА

Д.Л. Луцкий^{1, 2}, А.М. Луцкая^{1, 2}, Р.М. Махмудов³, Е.В. Палкина⁴, А.И. Полунин⁵

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Лаборатория «ДИАМЕД-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД», Астрахань, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁴ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Российская Федерация

⁵ Областной кожно-венерологический диспансер, Астрахань, Российская Федерация

Обоснование. Цинк имеет важное значение для нормального функционирования мужской репродуктивной системы. Данные о диагностическом значении определения цинка в спермоплазме человека и взаимосвязи его уровня с основными параметрами фертильности спермы носят противоречивый характер. **Цель исследования** — изучение корреляций уровня цинка в спермоплазме с характеристиками спермограммы. **Методы.** Исследована сперма мужчин репродуктивного возраста ($n=486$, средний возраст $33,07\pm 3,03$ года). В образцах спермы кроме стандартной спермограммы были выполнены MAR-тесты (IgA, IgG и IgM), проведена оценка степени фрагментации ДНК сперматозоидов и взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой; определены активность акрозина и нейтральной альфа-глюкозидазы, уровни лимонной кислоты, фруктозы и гликоделина; исследован уровень активных форм кислорода. Определение уровня цинка в спермоплазме проводили стандартным спектрофотометрическим методом с хромогеном 5-Br-PAPS. Для корреляционного анализа использовали формулу Пирсона. Исследование проводилось с 2018 г. по май 2022 г., однократно. **Результаты.** Выявлена достоверная отрицательная корреляция уровня цинка в спермоплазме с возрастом мужчин ($r=-0,1625$; $p < 0,001$). Уровень цинка в спермоплазме слабоотрицательно коррелировал со временем разжижения и вязкостью спермы. Положительная корреляция была с количеством сперматозоидов ($r=0,1345$; $p < 0,01$) и их подвижностью ($r=0,3825$; $p < 0,00001$). Уровень цинка в спермоплазме отрицательно коррелирует со степенью фрагментации ДНК сперматозоидов и количеством активных форм кислорода, а с темпом на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой — положительно. **Заключение.** Уровень цинка в спермоплазме достоверно коррелирует с рядом физиологических и биохимических характеристик спермы. Полученные данные позволяют рекомендовать определение цинка в спермоплазме не только для оценки функциональной активности предстательной железы, но и для диагностики фертильности эякулята, а также оптимизировать терапию цинксодержащими препаратами и улучшить контроль над эффективностью проводимого лечения.

Ключевые слова: цинк; эякулят; сперматозоиды; фертильность; мужское бесплодие.

Для цитирования: Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Махмудов Р.М., Палкина Е.В., Полунин А.И. Корреляция уровня цинка в спермоплазме с характеристиками фертильности эякулята человека. Клиническая практика. 2022;13(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract115002>

Поступила 30.11.2022

Принята 03.12.2022

Опубликована 30.12.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Спермоплазма человека содержит множество макро- и микроэлементов, которые, несомненно, играют важную роль в нормальном функционировании сперматозоидов и формировании их оплодотворяющих свойств [1–3]. Но среди них особое место занимает микроэлемент цинк (Zn): не случайного его концентрация в спермоплазме значительно

выше, чем в любой другой биологической жидкости организма человека [4].

Цинк — единственный среди микроэлементов включен в рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованию эякулята человека в качестве одного из биохимических маркеров фертильности спермы [5]. И действительно, участие цинка в функционировании

CORRELATION OF ZINC LEVEL IN SPERMOPASM WITH FERTILITY CHARACTERISTICS OF HUMAN EJACULATE

D.L. Lutsky^{1,2}, A.M. Lutskaya^{1,2}, R.M. Makhmudov³, E.V. Palkina⁴, A.I. Polunin⁵

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Laboratory "DIAMED-Express" REPRODIAMED, Astrakhan, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁴ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

⁵ Regional Skin and Venereological Dispensary, Astrakhan, Russian Federation

Background: Zinc is essential for the normal functioning of the male reproductive system. The data on the diagnostic value of the determination of zinc in human spermoplasm and the relationship of its level with the main parameters of sperm fertility are contradictory. **Aim:** study of correlations of zinc level in spermoplasm with spermogram characteristics. **Methods:** Sperm of men of reproductive age ($n=486$, average age 33.07 ± 3.03 years) was studied. In addition to the standard spermogram, MAR tests (IgA, IgG and IgM) were performed in the sperm samples, the degree of fragmentation of sperm DNA was assessed, the interaction of sperm with hyaluronic acid was assessed, acrosine activity, neutral alpha-glucosidase activity was determined, citric acid, fructose and glycodelin levels were determined, the level of reactive oxygen species was studied. Determination of the zinc level in the spermoplasm was carried out by a standard spectrophotometric method with 5-Br-PAPS chromogen. Pearson's formula was used for correlation analysis. The study was conducted from 2018 to May 2022, once. **Results:** A significant negative correlation of the zinc level in the spermoplasm with the age of men was revealed ($r=-0.1625$; $p<0.001$). The level of zinc in the spermoplasm was weakly negatively correlated with the dilution time and with the viscosity of the sperm. The positive correlation was with the number of spermatozoa ($r=0.1345$; $p<0.01$) and their mobility ($r=0.3825$; $p<0.00001$). The level of zinc in the spermoplasm negatively correlates with the degree of fragmentation of sperm DNA and with the amount of reactive oxygen species, and with the test for binding of sperm with hyaluronic acid — positively. **Conclusions:** The level of zinc in the spermoplasm significantly correlates with a number of physiological and biochemical characteristics of sperm. The data obtained allow us to recommend the determination of zinc in the sperm plasma not only to assess the functional activity of the prostate gland, but also to diagnose the fertility of the ejaculate, as well as to optimize therapy with zinc-containing drugs and improve control over the effectiveness of the treatment.

Keywords: zinc; ejaculate; sperm; fertility; male infertility.

For citation: Lutsky DL, Lutskaya AM, Makhmudov RM, Palkina EV, Polunin AI. Correlation of Zinc Level in Spermoplasm with Fertility Characteristics of Human Ejaculate. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract115002>

Submitted 30.11.2022

Revised 03.12.2022

Published 30.12.2022

более трехсот металлоферментов [6] справедливо позволяет отнести его к группе эссенциальных микроэлементов [7].

Нарушение метаболизма цинка может быть обусловлено не только природными эндогенными факторами, но и экзогенными, а также техногенными [8], тем более что природные геохимические аномалии в распределении этого элемента встречаются в целом ряде стран (Португалия, Иран, Египет, Турция, Панама и др.), включая и ряд регионов России [9, 10].

Препараты цинка давно используются для лечения заболеваний органов мужской репро-

дуктивной системы [6, 11]. Однако, несмотря на признаваемую всеми исследователями важную роль цинка в функционировании репродуктивной системы мужчин [7, 11–13], данные о диагностическом значении определения этого микроэлемента в спермоплазме человека и взаимосвязи его уровня с основными параметрами фертильности спермы носят довольно противоречивый характер (табл. 1). Так, например, в работе A.F. Palani и A.H. Alshatteri [2] показано отсутствие корреляции подвижности, морфологии и количества сперматозоидов с уровнем цинка в спермоплазме. В работах других исследователей сообщается

Таблица 1 / Table 1

Корреляция уровня цинка в спермоплазме с основными параметрами спермограммы по данным литературы /
Correlation of the zinc level in the spermoplasm with the main parameters of the spermogram according to the literature

| Количество сперматозоидов | Морфология сперматозоидов | Подвижность сперматозоидов | Общее количество обследованных (фертильных/субфертильных) | Средний возраст обследованных (фертильных/субфертильных) | Метод определения цинка в спермоплазме | Год публикации | Источник литературы |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---|--|--|----------------|---------------------|
| + | N | - | 106 (8/98) | нд | ПК | 1999 | [14] |
| + | N | + | 210 (103/107) | 34,2±4,3/34,8±5,3 | ААС-ПА | 2000 | [15] |
| + | N | N | 210 (107/103) | нд | ААС-ПА | 2001 | [1] |
| + | + | + | 170 (20/150) | нд | ААС-ПА | 2005 | [16] |
| + | + | N | 72 (36/36) | 30,44±3,83/30,02±3,88 | ААС-ПА | 2009 | [17] |
| N | нд | N | 99 (39/60) | 31,87±3,76* | ПК | 2009 | [18] |
| + | N | N | 152 (61/91) | 33,43±5,10* | ААС-ПА | 2010 | [19] |
| + | N | + | 1618 (318/1300) | 33,09±0,59/34,33±0,37 | ПК | 2011 | [4] |
| + | N | + | 250 (60/190) | 33,43±4,40/37,80±4,54 | ААС-ПА | 2012 | [20] |
| + | + | + | 52 (8/44) | нд | ААС-ПА | 2013 | [21] |
| нд | + | + | 110 (50/60) | 35,0±9,5* | ПК | 2016 | [22] |
| N | N | N | 131 (25/106) | 32,3±6,9/36,3±6,9 | ОЭС-ИСП | 2017 | [2] |
| N | нд | N | 106 (96/96) | 30,2±5,3/31,2±5,9 | ААС-ПА | 2018 | [3] |
| + | + | + | 144 | нд | ААС-ПА | 2018 | [23] |
| + | нд | нд | 276 (176/100) | 32 (30–37)/35 (31–38) | ПК | 2020 | [24] |
| N | + | + | 70 (40/30) | 36,80±4,91/37,74±5,41 | ААС-ПА | 2021 | [25] |
| N | N | + | 70 | 32,50±6,58* | ААС-ПА | 2022 | [26] |

Примечание. * — средний возраст всех обследованных; «нд» — данные не приводятся; «N» — корреляция отсутствует; «+» — достоверная положительная корреляция; «-» — достоверная отрицательная корреляция. ААС-ПА — атомно-абсорбционная спектроскопия с пламенной атомизацией; ПК — прямая колориметрия (спектрофотометрия); ОЭС-ИСП — оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой.

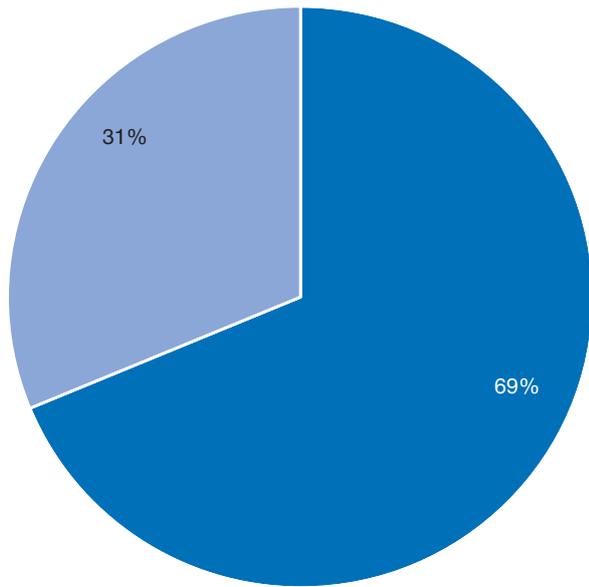
Note: * — the average age of all examined; нд — the data are not provided by the author; N — there is no correlation; «+» — reliable positive correlation; «-» — reliable negative correlation; ААС-ПА — atomic absorption spectroscopy with flame atomization; ПК — direct colorimetry (spectrophotometry); ОЭС-ИСП — optical emission spectrometry with inductively coupled plasma.

о достоверной корреляции уровня цинка в спермоплазме с подвижностью, морфологией и количеством сперматозоидов [16, 21]. В ряде исследований установлена достоверная корреляция уровня цинка в спермоплазме только с количеством сперматозоидов [1, 19, 24] (рис. 1), в то время как в работах других авторов показаны корреляции спермоплазменного уровня цинка с морфологией и подвижностью сперматозоидов, но не с количеством сперматозоидов [25] или только с подвижностью [26] (рис. 2, 3).

Использование разных методических подходов к определению уровня цинка в спермоплазме также не может объяснить противоречивость полученных

данных (рис. 4), тем более что для основных методов определения уровня цинка в спермоплазме, а именно атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной атомизацией и прямой колориметрии (спектрофотометрии), показана высокая степень корреляции ($r=0,996$, $n=105$) [27]. Не случайно все исследовательские работы, включая обзоры и метаанализы, в заключение делают вывод о необходимости дальнейших исследований взаимосвязи уровня цинка в спермоплазме с параметрами фертильности эякулята.

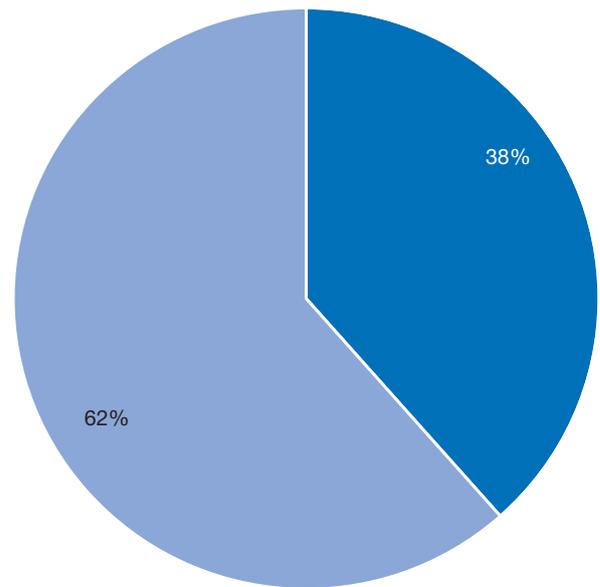
Цель исследования — изучение корреляций уровня цинка в спермоплазме с характеристиками спермограммы.



■ Корреляция положительная ■ Корреляция отсутствует

Рис. 1. Частота выявления взаимосвязи уровня цинка в спермоплазме с количеством сперматозоидов (по данным литературы).

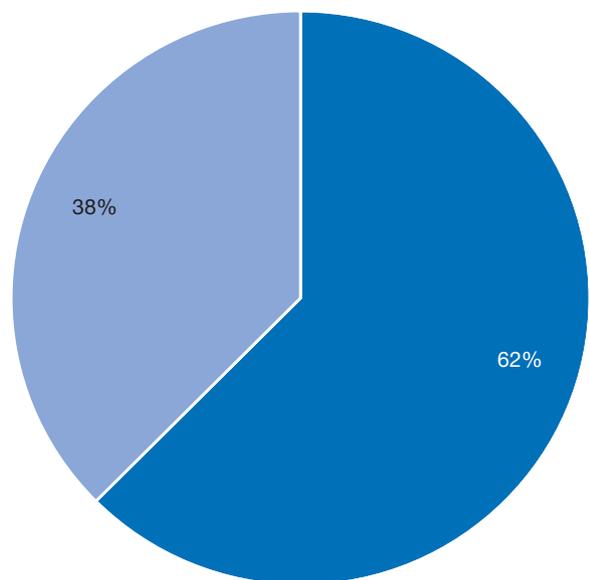
Fig. 1. Frequency of detection of the relationship between the level of zinc in the spermoplasm and the number of spermatozoa (according to the literature).



■ Корреляция положительная ■ Корреляция отсутствует

Рис. 2. Частота выявления взаимосвязи цинка в спермоплазме с морфологией сперматозоидов (по данным литературы).

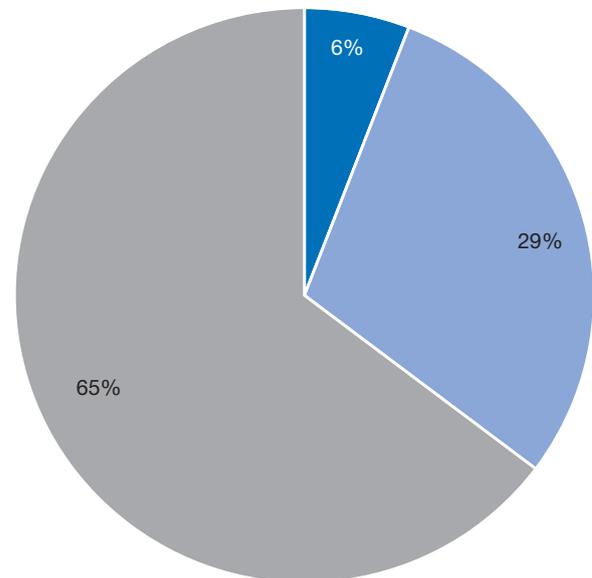
Fig. 2. Frequency of detection of the relationship of zinc in spermoplasm with the morphology of spermatozoa (according to the literature).



■ Корреляция положительная ■ Корреляция отсутствует

Рис. 3. Частота выявления взаимосвязи цинка в спермоплазме с подвижностью сперматозоидов (по данным литературы).

Fig. 3. Frequency of detection of the relationship of zinc in spermoplasm with sperm motility (according to the literature).



■ Оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ОЭС-ИСП)
 ■ Прямая колориметрия (спектрофотометрия) (ПК)
 ■ Атомно-абсорбционная спектроскопия с пламенной атомизацией (ААС-ПА)

Рис. 4. Частота использования разных методов определения цинка в спермоплазме (по данным литературы).

Fig. 4. Frequency of use of different methods for the determination of zinc in spermoplasm (according to the literature).

МЕТОДЫ**Дизайн исследования**

Мультицентровое наблюдательное когортное ретроспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол.

Критерии невключения: рак предстательной железы; синдромом Данболта–Клосса, болезнь Прасада; вредные привычки (курение, алкоголизм); лечение цинксодержащими, а также препаратами, способными оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность [28].

Критерии исключения: азооспермия.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе лаборатории «ДИАМЕД-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД» и клинико-диагностической лаборатории Александро-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахань.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось однократно, в период с 2018 г. по май 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Для достижения поставленной цели пациентам, обратившимся для проведения спермограммы, выполнены комплексный анализ эякулята и определение уровня цинка в спермоплазме.

Комплексный анализ спермы, кроме выполнения стандартной спермограммы по протоколу ВОЗ [5], включал MAR-тест (Mixed Agglutination Reaction) или IBD-тест (ImmunoBead Direct) для выявления на поверхности сперматозоидов антиспермальных антител — иммуноглобулинов изотипов А, G, M; определение в спермоплазме лимонной кислоты, фруктозы, активности нейтральной α-глюкозидазы и акрозина, степени фрагментации ДНК сперматозоидов (Sperm DNA Fragmentation, SDF-тест), взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой и уровня оксидативного стресса.

Для оценки результатов спермограммы использовали нормативные значения (табл. 2), рекомендованные экспертной группой ВОЗ [5] и общепринятые в лабораторной диагностике при исследовании эякулята [29].

Для выполнения MAR-теста использовали коммерческие наборы SpermMar IgA и SpermMar IgG

Таблица 2 / Table 2

**Референсные значения показателей фертильности эякулята /
Reference values of ejaculate fertility indicators**

| Характеристики эякулята | Значение параметров спермограммы | Единицы измерения |
|--|----------------------------------|---|
| Объём | >1,5 | мл |
| Вязкость эякулята | <2,0 | см |
| Общее количество сперматозоидов | >40,0 | ×10 ⁶ |
| Концентрация сперматозоидов | >15,0 | ×10 ⁶ /мл |
| Активно подвижные сперматозоиды (категория «a») | >25,0 | % |
| Прогрессивно подвижные сперматозоиды (категория «a+b») | >50,0 | % |
| Жизнеспособность сперматозоидов (витальная окраска и/или HOS-тест) | >58,0 | % |
| Нормальные формы сперматозоидов | >4,0 | % |
| pH | ≥7,2 | - |
| Лейкоциты | <1,0 | ×10 ⁶ /мл |
| Неспецифическая агрегация сперматозоидов | Отсутствует | - |
| Агглютинация сперматозоидов | Отсутствует | - |
| MAR-тест (или IBD-тест) | <50,0 | % |
| HBA-тест | >80,0 | % |
| SDF-тест | <15,0 | % |
| Цинк | >150,0 | мкг/эякулят |
| Лимонная кислота | >10,0 | мг/эякулят |
| Фруктоза | >2,4 | мг/эякулят |
| Нейтральная альфа-глюкозидаза | >20,0 | мМЕ/эякулят |
| Акрозин | от 50,0 до 250,0 | мкМЕ/ 10 ⁶ сперматозоидов |
| Гликоделин-S | от 20,0 до 200,0 | мкг/мл |
| ROS (активные формы кислорода) | Уровень-1 (низкий) | - |

(FertiPro, Бельгия), а также ImmunoSpheres AntilgM (Bioscreen Inc., США). Исследование проводили в соответствии с рекомендациями экспертной группы ВОЗ [29].

Определение в спермоплазме уровня лимонной кислоты проводили спектрофотометрическим методом с использованием коммерческого набора Citric Acid Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм [29].

Для определения в спермоплазме уровня фруктозы использовали спектрофотометрический метод. В работе применяли коммерческий набор Fructose Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 492 нм [29].

Активность нейтральной α -глюкозидазы определяли спектрофотометрическим методом с *p*-нитрофенил- α -D-глюкопиранозидом в качестве субстрата. Для исследования использовали коммерческий набор EpiScreen Plus (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм [29].

Для определения степени фрагментации ДНК сперматозоидов использовали непрямой метод оценки дисперсии хроматина (Sperm Chromatin Dispersion, SCD), в основе которого лежит восприимчивость ДНК сперматозоидов к кислотной денатурации. Неповрежденные цепи ДНК раскрываются после денатурации и экстракции ядерных белков, в то время как при фрагментации ДНК дисперсии не происходит или она бывает минимальной. Метод SCD основан на способности неповрежденного хроматина сперматозоидов образовывать ореолы дисперсии (halo) после воздействия кислоты и лидирующего раствора. Ореолы (halo) соответствуют развернутым петлям ДНК, которые прикреплены к остаточным структурам ядра, образующимся после удаления ядерных белков. Разрывы ДНК, поскольку они подвержены денатурации, препятствуют образованию ореолов (halo). Детекцию образующихся ореолов проводили с использованием световой микроскопии [29]. В работе использовали коммерческие наборы GoldCyto DNA (Guangzhou Jinsaito Trading, Китай) и Halosperm G2 (Halotech DNA, Испания).

Тест НВА проводили на слайдах с иммобилизованной гиалуроновой кислотой по стандартной методике с использованием коммерческого набора НВА Assay (Biocoat Inc., США) [29].

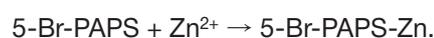
Активность акрозина определяли стандартным спектрофотометрическим методом с *N*- α -бензоил-DL-аргинин-*p*-нитроанидидом (BAPNA) в качестве

субстрата при помощи коммерческого набора AcroScreen (Bioscreen Inc., США). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм [29].

Определение гликоделина в спермоплазме проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич»-модификации с использованием коммерческого набора «АМГФ Фертитест-М» (ООО «Диатекс-ЭМ», Россия).

Для определения активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species, ROS) использовали колориметрический метод с нитросиним тетразолием (НСТ). Метод основан на способности супероксидного анион-радикала восстанавливать водорастворимый НСТ до нерастворимого в воде формазана. Кристаллы формазана имеют интенсивную синюю окраску [29]. В работе использовали коммерческий набор OxiSperm (Halotech DNA, Испания).

Определение уровня цинка в спермоплазме проводили стандартным спектрофотометрическим методом [29], при котором хромоген 5-Br-PAPS [2-(5-нитро-2-пиридилазо)-5-(*N*-пропил-*N*-сульфопропиламино)-фенол], связываясь с цинком, меняет цвет:



Комплекс 5-Br-PAPS-Zn поглощает свет с длиной волны 560 нм (550–580). Оптическая плотность образующегося стабильного комплекса пропорциональна содержанию цинка в пробе.

В работе использовали коммерческий набор Zinc Sp-DAC.Lq (DAC-SpectroMed s.r.l., Республика Молдова). Оптическую плотность определяли при длине волны 570 нм. Границы линейности — 0–10,0 мкг/мл (эквивалентно 1000,0 мкг/мл в цельном образце). Внутрисерийный коэффициент вариации (воспроизводимость в пределах периода) — $CV \leq 3,0\%$. Межсерийный коэффициент вариации (воспроизводимость от периода к периоду) — $CV \leq 6,5\%$.

Этическая экспертиза

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2013 года. От всех обследованных лиц получено информированное согласие на проведение исследования и использование анонимизированных данных о состоянии их здоровья в научных целях.

Статистический анализ

Исходя из поставленной цели, для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции (формула Пирсона), программный пакет MedCalc Ver.19.8 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

Всего обследовано 510 пациентов, соответствующих критериям включения и невключения, из них у 24 (4,7%) установлена азооспермия, и в соответствии с заявленными критериями эякуляты этих пациентов были исключены из дальнейшей работы.

Оставшиеся 486 мужчин в возрасте от 17 до 68 лет приняли участие в дальнейшем исследовании,

из них 407 субфертильных пациентов и 79 условно здоровых с подтвержденной фертильностью (дети в возрасте до полутора лет). Более подробная характеристика приведена в табл. 3.

Основные результаты исследования

При определении концентрации цинка в спермоплазме выявлена достоверная отрицательная корреляция с возрастом мужчин ($p < 0,001$). Несмотря на значительные индивидуальные различия, у мужчин моложе 30 лет уровень цинка в спермоплазме в среднем был значительно ниже, чем у мужчин в возрасте 40 лет и старше (рис. 5).

Анализ физико-химических свойств эякулята в сопоставлении с уровнем цинка в спермоплазме показал очень слабые отрицательные корреляции со временем разжижения и с вязкостью спермы ($r = -0,0984$ и $r = -0,0917$ соответственно при $p < 0,05$); табл. 4.

Таблица 3 / Table 3

**Характеристика обследованной группы пациентов /
Characteristics of the examined group of patients**

| Характеристика | Все обследованные | Фертильные | Субфертильные |
|---------------------------|-------------------|------------|---------------|
| Количество, <i>n</i> | 486 | 79 | 407 |
| Средний возраст, лет | 33,07±3,03 | 33,12±3,06 | 33,06±3,02 |
| Минимальный возраст, лет | 17 | 20 | 17 |
| Максимальный возраст, лет | 68 | 68 | 58 |

Таблица 4 / Table 4

**Корреляция уровня цинка в спермоплазме и показателей спермограммы /
Correlation of zinc level in spermoplasm and spermogram parameters**

| Корреляция уровня цинка в спермоплазме (мкг/эякулят), <i>n</i> =486 | Коэффициент линейной корреляции (формула Пирсона), <i>r</i> | <i>p</i> |
|---|---|--------------|
| Возраст пациента | -0,1625 | <0,001 |
| Количество сперматозоидов | 0,1345 | <0,01 |
| Подвижность сперматозоидов | 0,3825 | <0,00001 |
| Морфология сперматозоидов | Не коррелирует | Недостоверно |
| Вязкость эякулята | -0,0917 | <0,05 |
| Время разжижения эякулята | -0,0984 | <0,05 |
| pH эякулята | Не коррелирует | Недостоверно |
| Жизнеспособность сперматозоидов | 0,1381 | <0,01 |
| Концентрация лейкоцитов в эякуляте | -0,1180 | <0,01 |
| MAR-тест (IgA) | Не коррелирует | Недостоверно |
| MAR-тест (IgG) | Не коррелирует | Недостоверно |
| MAR-тест (IgM) | Не коррелирует | Недостоверно |
| SDF-тест | -0,1907 | <0,0001 |
| HBA-тест | 0,1201 | <0,01 |

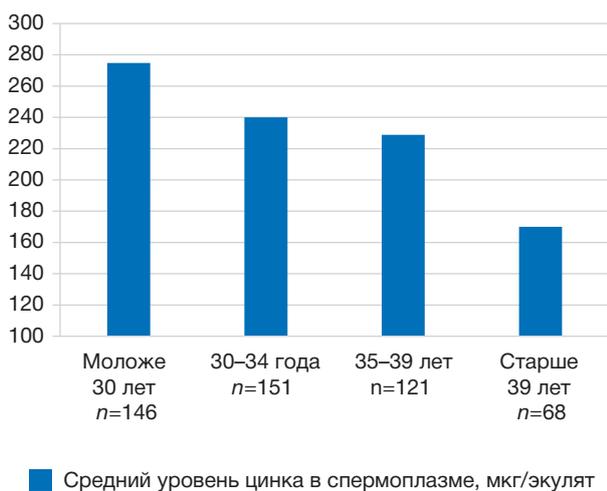


Рис. 5. Средний уровень цинка в спермоплазме у мужчин разных возрастных групп.

Fig. 5. The average level of zinc in the spermoplasm in men of different age groups.

Что касается основных характеристик оплодотворяющей способности спермы, то уровень цинка в спермоплазме показал слабую, но достоверную корреляцию ($r=0,1345$; $p < 0,01$) с количеством сперматозоидов в эякуляте; корреляция с подвижностью сперматозоидов была более сильной ($r=0,3825$; $p < 0,00001$); см. табл. 4.

Наряду с количеством и подвижностью, одной из важных характеристик фертильности сперматозоидов является их морфология, однако при анализе уровня цинка в спермоплазме эякулятов с различным содержанием морфологически нормальных и дефективных форм сперматозоидов нам не удалось обнаружить достоверной коррелятивной связи.

С жизнеспособностью сперматозоидов уровень цинка в спермоплазме коррелировал слабоположительно (см. табл. 4).

Некоторое количество лейкоцитов в норме всегда присутствует в сперме, но если концентрация лейкоцитов составляет более 10^6 /мл, это считается лейкоспермией и, как правило, свидетельствует о воспалительном процессе (часто инфекционной природы) в органах мужской репродуктивной системы. В проведенном исследовании мы наблюдали достоверную слабоотрицательную корреляцию уровня лейкоцитов и уровня цинка ($r=-0,1180$; $p < 0,05$).

При анализе наличия антиспермальных антител разных классов (IgA, IgG, IgM) на поверхности сперматозоидов (MAR-тест) значимой корреляции с уровнем цинка в спермоплазме не наблюдалось.

Дальнейшее исследование, выходящее за рамки стандартной спермограммы, показало, что степень нарушения целостности ДНК сперматозоидов (выявленная при проведении SDF-теста) отрицательно коррелирует с уровнем цинка в спермоплазме (см. табл. 4).

Тест на связывание с гиалуроновой кислотой (Hyaluronan Binding Assay, HBA-тест) позволяет оценить характер взаимодействия сперматозоидов с прозрачной оболочкой яйцеклетки (*zona pellucida*), что играет важную роль в оценке оплодотворяющей способности спермы. Обнаружена слабая положительная корреляция результатов HBA-теста с уровнем цинка в спермоплазме ($r=0,1201$; $p < 0,01$).

Исследование корреляций биохимических параметров эякулята с уровнем цинка позволило установить достоверные положительные корреляции «цинк–лимонная кислота» ($p < 0,001$) и «цинк–активность акрозина» ($p < 0,00001$) и слабоотрицательную корреляцию «цинк–ROS» ($p < 0,01$); табл. 5.

По полученным нами данным, уровень цинка в спермоплазме не коррелировал с концентрацией фруктозы, уровнем гликоделина и активностью нейтральной альфа-глюкозидазы.

Таблица 5 / Table 5

**Корреляция уровня цинка и других биохимических компонентов спермоплазмы /
Correlation of the level of zinc and other biochemical components of spermoplasm**

| Корреляция уровня цинка в спермоплазме (мкг/эякулят), $n=486$ | Коэффициент линейной корреляции (формула Пирсона), r | p |
|---|--|--------------|
| Концентрация лимонной кислоты | 0,1541 | $< 0,001$ |
| Концентрация фруктозы | Не коррелирует | Недостоверно |
| Концентрация гликоделина-S | Не коррелирует | Недостоверно |
| Активность нейтральной альфа-глюкозидазы | Не коррелирует | Недостоверно |
| Активность акрозина | 0,2137 | $< 0,00001$ |
| Уровень ROS (активных форм кислорода) | -0,1212 | $< 0,01$ |

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные о достоверной отрицательной корреляции уровня цинка в эякуляте с возрастом мужчин подтверждают ранее полученные данные [9]. Однако до сих пор в отдельных работах взаимосвязь уровня цинка в спермоплазме с возрастом не прослеживается. Например, в относительно свежей работе Н.А. Vazid и соавт. [26] достоверной корреляции уровня цинка в сперме с возрастом не выявлено, на наш взгляд, из-за недостаточного объема выборки ($n=70$). Полученный нами коэффициент корреляции оказался низким ($r=-0,0984$; $p < 0,001$; $n=486$), но характеризовался достаточно высокой достоверностью, что подтверждает вывод о снижении с возрастом среднего уровня цинка в спермоплазме (см. рис. 5).

При анализе литературы выяснилось, что исследование взаимосвязей уровня спермоплазменного цинка со временем разжижения и вязкостью спермы крайне немногочисленны. Несильные, но достоверные ($p < 0,05$) отрицательные корреляции уровня цинка в спермоплазме со временем разжижения эякулята и с вязкостью спермы, полученные нами в ходе проведенного исследования в целом, согласуются с ранее полученными данными [19]. Пролонгированное время разжижения эякулята на фоне сниженного уровня цинка, вероятно, обусловлено некоторым снижением активности цинкзависимых металлоферментов, которые принимают участие в процессе разжижения коагулировавшей после эякуляции спермы.

Заявленная D. Dissanayake и соавт. [19] корреляция уровня цинка в спермоплазме с pH эякулята ($r=-0,193$; $p < 0,05$; $n=152$) при исследовании нами в 3 раза большего количества образцов ($n=486$) не была подтверждена.

Большинство исследовательских работ сосредоточено на исследовании взаимосвязи уровня цинка в спермоплазме с наиболее значимыми характеристиками фертильности эякулята: количеством, двигательной активностью и морфологией сперматозоидов. Именно с этими параметрами связаны наиболее противоречивые результаты. Наблюдаемые противоречия связаны, на наш взгляд, с недостаточной репрезентативностью: во многих работах число наблюдений не превышает 200 образцов спермы (см. табл. 1), а иногда и меньше 100: $n=99$ [18], $n=72$ [17], $n=70$ [25], $n=70$ [26], $n=52$ [21]. В пяти представленных в качестве примера работах исследовано в общей сложности всего 363 образца эякулята, и получены противоречивые

данные. Такой объем выборки представляется недостаточным для выявления слабых корреляций и вызывает путаницу при интерпретации полученных результатов.

По нашим данным ($n=486$), уровень цинка в спермоплазме слабоположительно коррелирует с количеством сперматозоидов ($p < 0,01$), что, вероятно, обусловлено участием цинка в процессе сперматогенеза при митозе сперматогоний и мейозе сперматоцитов, например, через регуляцию одного из ключевых ферментов — рибонуклеазы [7, 30]. Полученные нами данные согласуются с достаточно презентативным исследованием ($n=1618$), показавшим, что уровень цинка в спермоплазме пациентов с олигозооспермией в среднем более чем на 20% ниже, чем у пациентов с нормозооспермией [4].

Проведенный метаанализ взаимосвязи уровня цинка в спермоплазме с двигательными характеристиками сперматозоидов показал большую неоднородность данных, но в целом было показано, что при астенозооспермии уровень цинка в спермоплазме более низкий в сравнении с эякулятами с нормальной подвижностью сперматозоидов [31]. Известно, что тестикулярные и эпидидимальные сперматозоиды содержат меньше интрацеллюлярного цинка, чем эякулированные сперматозоиды ($2,56 \pm 0,51$ и $12,58 \pm 3,16$ против $40,48 \pm 12,71$ нг Zn на 10^6 сперматозоидов соответственно) [32]. Цинк присутствует в митохондриях сперматозоидов и вдоль жгутиков [12]. Поддержание баланса экстра- и интрацеллюлярного цинка осуществляется системой рецепторов и белков-переносчиков, один из транспортно-регуляторных путей включает следующий каскад: GPR39 (G protein-coupled receptor 39 type; zinc-sensing receptor) – аденилилциклаза – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – протеинкиназа A – тирозинкиназа SRC – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) – фосфолипаза C [33]. При этом передача сигналов вторичных мессенджеров (цАМФ) организована в сперматозоидах в субклеточных доменах (головка, основная часть жгутика, концевая часть жгутика) [34], что позволяет эффективно регулировать подвижность сперматозоидов, включая и своевременную стимуляцию гиперактивности за счет поддержания оптимального баланса цинка внутри сперматозоидов [35], что невозможно без достаточного уровня цинка в спермоплазме. Что и подтверждается наблюдавшейся нами значимой корреляцией уровня цинка с подвижностью сперматозоидов ($p < 0,00001$). Схожие регуляторные

механизмы, вероятно, объясняют и корреляцию уровня цинка в спермоплазме с активностью акрозина, так как рецептор GPR39 обнаружен не только на жгутике, но и на акросоме сперматозоида [33], и цинк может стимулировать акросомальный экзоцитоз сперматозоидов млекопитающих [12, 36].

В отличие от некоторых других исследователей, достоверной корреляции уровня цинка в спермоплазме с морфологией сперматозоидов мы не наблюдали. Вероятно, выявленные другими исследователями зависимости уровня спермоплазменного цинка и морфологии сперматозоидов обусловлены недостаточным объемом выборки (например, $n=70$ [25], $n=52$ [21]) или неслучайным характером выборки (например, наличие у пациентов урогенитального хламидиоза) [22].

Положительная корреляция уровня цинка в спермоплазме с жизнеспособностью сперматозоидов, на наш взгляд, может быть обусловлена участием этого микроэлемента в стабилизации мембран сперматозоидов как путем регуляции фазового состояния мембранных липидов [7, 15], так и за счёт участия в антиоксидантной защите [6, 37]. Не исключено, что определенную роль может играть участие цинка в регуляции процесса ферроптоза сперматозоидов [38].

В работе белорусских коллег была показана достаточно сильная корреляция ($r=0,40$; $p < 0,05$; $n=144$) между уровнем цинка в спермоплазме и общей антиоксидантной активностью спермоплазмы [23]. Действительно, мы наблюдали достоверную ($p < 0,01$) отрицательную корреляцию уровня цинка в спермоплазме с уровнем активных форм кислорода в эякуляте. Участие цинка в системе антиоксидантной защиты может реализоваться как через цинксодержащие ферменты, например супероксиддисмутазу, так и через неферментативные механизмы, что подтверждается другими исследователями [7].

Слабоотрицательная корреляция уровня цинка в спермоплазме с концентрацией лейкоцитов в эякуляте, которую мы наблюдали, подтверждает ранее полученные данные [39]. В ряде случаев снижение уровня цинка в сперме отражает нарушение функциональной активности предстательной железы при простатитах, которые часто становятся причиной лейкоспермии [40, 41]. Урогенитальные инфекции, наиболее частые причины лейкоспермии, также могут сопровождаться снижением уровня цинка в спермоплазме, но не во всех случаях. Например, при урогенитальном хламидиозе

уровень цинка в спермоплазме, по данным О.Р. Зиганшина и соавт. [22], был достоверно снижен, в то же время, по нашим данным, при урогенитальном уреоплазмозе значимого изменения уровня цинка в спермоплазме не наблюдалось [42]. Следует также отметить, что системные воспалительные процессы могут влиять на уровень цинка в спермоплазме. Например, после COVID-19 в отдельных исследованиях отмечалось снижение уровня цинка в спермоплазме ($p \leq 0,05$; $n=17$) на фоне фрагментации ДНК сперматозоидов 15% и выше [43]. В проведенном нами исследовании ($n=144$) после бессимптомных и легких форм COVID-19 достоверного изменения уровня цинка в спермоплазме не отмечено [44]. Указанные выше противоречия, на наш взгляд, объясняются особенностями воздействия разных патогенов на макроорганизм и различной тяжестью протекания инфекционного процесса.

Наблюдавшаяся отрицательная корреляция уровня цинка в спермоплазме и степени фрагментации ДНК сперматозоидов полностью согласуется с ранее полученными данными [45]. Цинк участвует в образовании связей типа S–Zn–S в структуре протамина, действует как регулятор дисульфидных поперечных связей в ядре сперматозоида [7], улучшает метилирование ДНК и целостность хроматина при токсических воздействиях [46].

Корреляция уровня цинка в спермоплазме с результатами НВА-теста, на наш взгляд, может быть обусловлена свойством цинка регулировать степень сродства рецепторов через механизм конформационных изменений, модулируя таким образом процесс взаимодействия сперматозоидов с *zona pellucida* [47, 48].

Положительная корреляция уровня в спермоплазме цинка и лимонной кислоты обусловлена общим местом биосинтеза — предстательной железой [40]; кроме того, секреция цинка происходит частично в комплексе с лимонной кислотой, которая выступает в роли лиганда [7].

В отличие от некоторых других исследователей [49], мы не обнаружили какой-либо корреляции уровня цинка в спермоплазме с активностью нейтральной альфа-глюкозидазы (имеющей эпидидимальное происхождение), а также с уровнем в спермоплазме фруктозы и гликоделина (секретируемых семенными пузырьками).

Таким образом, показана корреляция уровня цинка в спермоплазме с рядом физиологических и биохимических характеристик спермы. Получен-

ные данные позволяют рекомендовать определение цинка в спермоплазме не только для оценки функциональной активности предстательной железы, но и для диагностики фертильности эякулята, а также оптимизировать терапию цинксодержащими препаратами и улучшить контроль над эффективностью проводимого лечения

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.Л. Луцкий — концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных, написание рукописи; Р.М. Махмудов — статистический анализ данных; А.М. Луцкая — сбор и обработка материала, написание рукописи, Е.В. Палкина, А.И. Полунин — сбор и обработка материала, редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. D.L. Lutsky — research concept and design, statistical data analysis, manuscript writing; R.M. Makhmudov — statistical data analysis; A.M. Lutskaya — collection and processing of material, manuscript writing; E.V. Palkina, A.I. Polunin — collection and processing of the date, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wong WY, Flik G, Groenen PM, et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reprod Toxicol*. 2001;15(2):131–136. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00113-7
- Palani AF, Alshatteri AH. Impact of trace elements in the seminal plasma on sperm quality in infertile men. *ZJPAS*. 2017;29(4):150–156. doi: 10.21271/ZJPAS.29.s4.18
- Hashemi MM, Behnampour N, Nejabat M, et al. Impact of seminal plasma trace elements on human sperm motility parameters. *J Intern Med*. 2018;56(1):15–20. doi: 10.1515/rjim-2017-0034
- Khan MS, Zaman S, Sajjad M, et al. Assessment of the level of trace element zinc in seminal plasma of males and evaluation of its role in male infertility. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011;1(2):93–96. doi: 10.4103/2229-516X.91152
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO Press; 2021. 276 p.
- Skalny AV, Aschner M, Tinkov AA. Zinc. *Adv Food Nutr Res*. 2021;96:251–310. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003
- Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar A. Zinc is an essential element for male fertility: A review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J Reprod Infertil*. 2018;19(2):69–81.
- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Москва: Медицина, 1991. 496 с. [Avtsyun AP, Zavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. Human microelementoses: etiology, classification, organopathology. Moscow: Medicina; 1991. 496 p. (In Russ.)]
- Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl 2):S99–203.
- Сальникова Е.В. Потребность человека в цинке и его источники // *Микроэлементы в медицине*. 2016. Т. 17, № 4. С. 11–15. [Salnikova EV. Human needs for zinc and its sources. *Trace elements med*. 2016;17(4):11–15. (In Russ.)] doi: 10.19112/2413-6174-2016-17-4-11-15
- Полунин А.И., Мирошников В.М., Николаев А.А., и др. Использование препарата цинка в лечении мужской субфертильности // *Микроэлементы в медицине*. 2001. Т. 2, № 4. С. 44–46. [Polunin AI, Miroshnikov VM, Nikolaev AA, et al. The use of zinc preparation in the treatment of male subfertility. *Trace elements med*. 2001;2(4):44–46. (In Russ.)]
- Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7796. doi: 10.3390/ijms21207796
- Осадчук Л.В., Даниленко А.Д., Осадчук А.В. Влияние цинка на мужскую фертильность // *Урология*. 2021. № 5. С. 84–93. [Osadchuk LV, Danilenko AD, Osadchuk AV. The effect of zinc on male fertility. *Urologiya*. 2021;(5):84–93. (In Russ.)] doi: 10.18565/urology.2021.5.84-93
- Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(3):401–408. doi: 10.1023/a:1007190506587
- Chia SE, Ong CN, Chua LH, et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl*. 2000;21(1):53–57.
- Zhao RP, Xiong CL. [Zinc content analysis in serum, seminal plasma and spermatozoa of asthenozoospermic and oligoasthenozoospermic patients.] *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005;11(9):680–682. (In Chinese).
- Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res*. 2009;29(2):82–88. doi: 10.1016/j.nutres.2008.11.007
- Abdul-Rasheed OF. The relationship between seminal plasma zinc levels and high molecular weight zinc binding protein and sperm motility in Iraqi infertile men. *Saudi Med J*. 2009;30(4):485–489.
- Dissanayake D, Wijesinghe P, Ratnasooriya W, Wimalasena S. Relationship between seminal plasma zinc and semen quality in a subfertile population. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(3):124–128. doi: 10.4103/0974-1208.74153
- Atig F, Raffa M, Habib BA, et al. Impact of seminal trace element and glutathione levels on semen quality of Tunisian infertile men. *BMC Urology*. 2012;12(6):1–8. doi: 10.1186/1471-2490-12-6

21. Sundaram V, Srinivas M, Gurunathan J, et al. Influence of trace elements and their correlation with semen quality in fertile and infertile subjects. *Turk J Med Sci*. 2013;43(6):1000–1007. doi: 10.3906/sag-1211-54
22. Зиганшин О.Р., Гизингер О.А., Францева О.В. Снижение цинка в семенной жидкости как фактор нарушения фертильности у пациентов с хламидийным поражением мочеполовой системы // *Клиническая дерматология и венерология*. 2016. Т. 15, № 4. С. 42–47. [Ziganshin OR, Gizinger OA, Frantseva OV. Decrease in zinc level in the semen as a factor of impaired fertility in patients with Chlamydial infection of the genitourinary system. *Clin Dermatol Venereol*. 2016;15(4):42–47. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma201615442-47
23. Ниткин Д.М., Ракевич М.В., Коледа А.Г., и др. Характеристика репродуктивного потенциала эякулята в зависимости от антропометрического статуса и метаболического состояния организма мужчин фертильного возраста // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2018;7(4):517–526. [Nitkin DM, Rakevich MV, Koleda AG, et al. Characteristics of the reproductive potential of ejaculate depending on anthropometric status and metabolic condition of the organism of fertile men. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2018;7(4): 517–526. (In Russ).]
24. Milostić-Srb A, Včev A, Tandara M, et al. Importance of zinc concentration in seminal fluid of men diagnosed with infertility. *Acta Clin Croat*. 2020;59(1):154–160. doi: 10.20471/acc.2020.59.01.19
25. Aljaser F, Tabassum H, Fatima S, et al. Effect of trace elements on the seminal oxidative status and correlation to sperm motility in infertile Saudi males. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(8):4455–4460. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.042
26. Bazid HA, Attia AM, Yousef AM, et al. Evaluating the serum and seminal plasma levels of zinc and cadmium in smokers and their relation to the semen parameters. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(3):1002–1009. doi: 10.1007/s12011-021-02720-3
27. Johnsen O, Eliasson R. Evaluation of a commercially available kit for the colorimetric determination of zinc in human seminal plasma. *Int J Androl*. 1987;10(2):435–440. doi: 10.1111/j.1365-2605.1987.tb00216.x
28. Ших Е.В., Махова А.А., Мандыч Д.В. Влияние лекарственных средств на мужскую фертильность. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 128 с. [Shikh EV, Makhova AA, Mandych DV. Influence of medicinal products on male fertility. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 128 p. (In Russ).]
29. Луцкий Д.Л., Николаев А.А., Луцкая А.М. Руководство по исследованию эякулята человека: монография. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2022. 215 с. [Lucky DL, Nikolaev AA, Luckaya AM. Guide to the study of human ejaculate: Monograph. Astrakhan: Astrakhan State Medical University; 2022. 215 p. (In Russ).]
30. Elgazar V, Razanov V, Stoltenberg M, et al. Zinc-regulating proteins, ZnT-1, and metallothionein I/II are present in different cell populations in the mouse testis. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(7):905–912. doi: 10.1369/jhc.4A6482.2005
31. Taravati A, Tohidi F. Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia: A meta-analysis study. *Andrologia*. 2016;48(6):646–653. doi: 10.1111/and.12494
32. Foresta C, Garolla A, Cosci I, et al. Role of zinc trafficking in male fertility: From germ to sperm. *Hum Reprod*. 2014;29(6): 1134–1145. doi: 10.1093/humrep/deu075
33. Allouche-Fitoussi D, Bakhshi D, Breitbart H. Signaling pathways involved in human sperm hyperactivated motility stimulated by Zn. *Mol Reprod Dev*. 2018;85(6):543–556. doi: 10.1002/mrd.22996
34. Balbach M, Beckert V, Hansen JN, Wachten D. Shedding light on the role of cAMP in mammalian sperm physiology. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;468:111–120. doi: 10.1016/j.mce.2017.11.008
35. Allouche-Fitoussi D, Bakhshi D, Breitbart H. Signaling pathways involved in human sperm hyperactivated motility stimulated by Zn. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(5):502–515. doi: 10.1002/mrd.23128
36. Michailov Y, Ickowicz D, Breitbart H. Zn²⁺-stimulation of sperm capacitation and of the acrosome reaction is mediated by EGFR activation. *Dev Biol*. 2014;396(2):246–255. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.10.009
37. Roy B, Baghel RP, Mohanty TK, Mondal G. Zinc and male reproduction in domestic animals: A review. *Indian J Anim Nutr*. 2013;30(4):339–350.
38. Николаев А.А., Кузнецова М.Г. Ферроптоз в репродуктивной системе // *Проблемы репродукции*. 2022. Т. 28, № 5. С. 65–71. [Nikolaev AA, Kuznetsova MG. Ferroptosis in the reproductive system. *Russ J Human Reproduction*. 2022; 28(5):65–71. (In Russ).] doi: 10.17116/repro20222805165
39. Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Махмудов Р.М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы. Часть 1 // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17, № 1. С. 83–87. [Lutsky DL, Makhmudov RM, Lutskaya AM. Parameters of ejaculate in men with inflammatory diseases of reproductive system. Part 1. *Russ J Human Reproduction*. 2011;17(1):83–87. (In Russ).]
40. Полунин А.И., Мирошников В.М., Луцкий Д.Л., Николаев А.А. Хронический неспецифический простатит и уретрит: современные вопросы диагностики и лечения. Астрахань: АГМА, 2001. 194 с. [Polunin AI, Miroshnikov VM, Lutsky DL, Nikolaev AA. Chronic nonspecific prostatitis and urethritis: Modern issues of diagnosis and treatment. Astrakhan: AGMA; 2001. 194 p. (In Russ).]
41. Cui D, Han G, Shang Y, et al. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1763–1769. doi: 10.1185/03007995.2015.1072707
42. Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Выборнов С.В., Махмудов Р.М. Биохимическое и морфофункциональное исследование спермы мужчин, инфицированных антибиотико-резистентными штаммами *Ureaplasma urealyticum* // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 2. С. 21–29. [Lutsky DL, Lutskaya AM, Vybornov SV, Makhmudov RM. A biochemical and morphofunctional study of the sperm of men infected with antibiotic-resistant strains of ureaplasma. *J Clin Practice*. 2021;12(2):21–29. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract71584
43. Shcherbitskaia AD, Komarova EM, Milyutina YP, et al. Oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation in men recovered from COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10060. doi: 10.3390/ijms231710060
44. Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М., и др. Влияние бессимптомного и легкого течения COVID-19 на характеристики спермы // *Клиническая практика*. 2022. Т. 13, № 3. С. 17–24. [Lutsky DL, Makhmudov RM, Lutskaya AM, et al. The impact of asymptomatic and mild COVID-19 on sperm characteristics. *J Clin Practice*. 2022;13(3):17–24. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract109001
45. Nguyen TT, Trieu TS, Tran TO, Luong TL. Evaluation of sperm DNA fragmentation index, Zinc concentration and seminal parameters from infertile men with varicocele. *Andrologia*. 2019; 51(2):e13184. doi: 10.1111/and.13184
46. Khadivi F, Razavi S, Hashemi F. Protective effects of zinc on rat sperm chromatin integrity involvement: DNA methylation, DNA fragmentation, ubiquitination and protamination after bleomycin etoposide and cis-platin treatment. *Theriogenology*. 2020;142:177–183. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.039
47. Kerns K, Zigo M, Drobnis EZ, et al. Zinc ion flux during mammalian sperm capacitation. *Nat Commun*. 2018;9(1):2061. doi: 10.1038/s41467-018-04523-y
48. Kerns K, Sharif M, Zigo M, et al. Sperm cohort-specific zinc signature acquisition and capacitation-induced zinc flux regulate sperm-oviduct and sperm-zona pellucida interactions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2121. doi: 10.3390/ijms21062121
49. Mankad M, Sathawara NG, Doshi H, et al. Seminal plasma zinc concentration and alpha-glucosidase activity with respect to semen quality. *Biol Trace Elem Res*. 2006;110(2):97–106. doi: 10.1385/BTER:110:2:97

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Луцкий Дмитрий Леонидович, д.м.н., доцент;
адрес: Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, д. 17-45;
e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru; eLibrary SPIN: 8826-1441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

Соавторы:

Луцкая Аделя Мукминовна, к.м.н., ассистент;
e-mail: amm80@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

Махмудов Рамиль Мукминович;
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

Палкина Елена Валентиновна;
e-mail: krldlab@rambler.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8316-7989>

Полунин Андрей Иванович, к.м.н.;
e-mail: andrej.polunin@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 3218-6090;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3491-8349>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry L. Lutsky, MD, PhD, Assitant Professor;
address: 17-45 Tatishcheva str. 414056, Astrakhan, Russia;
e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru; eLibrary SPIN: 8826-1441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

Co-authors:

Adela M. Lutskaya, MD, PhD, Assistant;
e-mail: amm80@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

Ramil M. Mahmudov;
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

Elena V. Palkina;
e-mail: krldlab@rambler.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8316-7989>

Andrej I. Polunin, MD, PhD;
e-mail: andrej.polunin@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 3218-6090;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3491-8349>