

Б. И. Айзикович¹, Д. В. Устинов¹, А. Р. Антонов²

¹ Медицинский центр «Авиценна»
Красный пр., 35, Новосибирск, 630099, Россия
E-mail: avicenna_mz@mail.ru

² Новосибирский центр повышения квалификации
работников здравоохранения
ул. Немировича-Данченко, 126, Новосибирск, 630087, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНОВОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ С КАЧЕСТВОМ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ

В работе изучались взаимосвязи между особенностями цитокинового профиля в семенной плазме, содержанием селена и цинка в крови и качеством сперматозоидов в программе ЭКО. В исследование по программе ВРТ было включено 125 мужчин, средний возраст которых составил $35,7 \pm 3,7$ лет. Содержание в фолликулярной жидкости цитокинов оценивали методом проточной флюориметрии. Содержание селена и цинка в крови определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Спермиологическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ. У мужчин из супружеских пар с бесплодием в 70 % случаев обнаруживаются нарушения сперматогенеза. У мужчин с патоспермией цитокиновый профиль семенной плазмы характеризуется повышенным содержанием провоспалительных медиаторов в сочетании с увеличением уровня хемокинов и дефицитом IL-7, что свидетельствует об иммунной дисрегуляции сперматогенеза. Патоспермия сопровождается развитием вторичного микроэлементоза, прямо коррелирующего с нарушениями цитокинового профиля СП.

Ключевые слова: цитокины, микроэлементы, бесплодие, семенная плазма.

В настоящее время показано, что функционирование репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин осуществляется при тесном взаимодействии с цитокинами и микроэлементами [1]. Установлено, что пролактин способен вызывать активацию опосредованного макрофагами яичка синтеза TNF- α и, как следствие, уменьшение работы стимулируемого гонадотропином тестостерона клетками Лейдига [2]. Увеличение же уровня тестостерона усиливает клеточный иммунитет, поэтому можно предположить, что не только локально синтезируемые цитокины, но и цитокины из общего сосудистого русла способны проявлять свои эффекты на тестикулярном уровне, о чем свидетельствуют факты активного участия цитокинов в формировании гамет и регуляции сперматогенеза [3], а также их вклада в иммуносупрессию семенной плазмы.

Целью настоящей работы стало изучение взаимосвязи между уровнем цитокинов семенной плазмы (СП) и концентрацией та-

ких микроэлементов (МЭ), как цинк и селен в крови у мужчин, долгое время состоящих в бесплодном браке.

Материал и методы

В исследование было включено 125 мужчин, средний возраст которых составил $35,7 \pm 3,7$ лет. Продолжительность бесплодия в браке варьировала от 2 до 16 лет ($6,5 \pm 2,1$ лет).

Контрольная группа ($n = 30$) была составлена из практически здоровых мужчин аналогичного возраста, состоящих длительное время в браке и имеющих здоровых детей.

Все обследованные лица давали информированное согласие на участие в исследовании.

При анализе данных по характеру патологии репродуктивной системы было выявлено, что заболевания репродуктивной системы воспалительной природы у мужчин встречались у 112 человек. Это, по всей ве-

роятности, свидетельствует о возможной доминирующей роли инфекционно-воспалительного фактора в патогенезе бесплодия, и в первую очередь связанного с развитием инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Кровь у обследуемых лиц забирали натощак в утренние часы в положении сидя из локтевой вены в вакуумные пробирки в количестве 10 мл. После 1–2-часовой экспозиции при 20 °С кровь охлаждали до 4 °С и подвергали центрифугированию (1 000 г в течение 10 мин при 4 °С). Полученная сыворотка замораживалась и хранилась при –60 °С в контейнере с жидким азотом. Кроме этого, материалом исследования служили эякуляты, полученные после 3–4-дневного воздержания. Пробы собирали в стерильные бюксы. Разжижение образцов происходило при 37 °С в течение 30–60 мин. Для получения семенной плазмы (СП) часть эякулята центрифугировали 10 мин при 1 000 об./мин, после чего собранный супернатант повторно центрифугировали 20 мин при 3 000 об./мин с целью удаления оставшихся клеточных элементов и детрита. Полученную СП хранили при –80 °С до последующего определения уровня цитокинов.

Спермиологическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4]. Оценивали объем эякулята, количество сперматозоидов в эякуляте и в 1 мл, количество лейкоцитов в 1 мл, жизнеспособность и морфологию сперматозоидов (относительное содержание нормальных и дефектных клеток с патологией головки, шейки или хвоста), процентное количество сперматозоидов, прошедших через градиент плотности. Подвижность сперматозоидов оценивали по четырем категориям: А – нормокинетические; В – гипокинетические; С – дискинетические и D – акинетические сперматозоиды.

Для прогнозирования оплодотворяющей способности сперматозоидов проводился анализ их морфологических признаков с использованием критериев нормы, предложенных Т. Kruger и соавт. [5]. Особенности строения сперматозоидов, отличающие его от морфологически нормальных, оценивались по следующим критериям: патологии головки сперматозоидов, сперматозоиды с патологией шейки и сперматозоиды с аномалиями хвоста. При наличии у сперматозоида нескольких видов изменений его от-

носили к группе с наиболее тяжелыми повреждениями [6].

Содержание в семенной плазме цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β) оценивали методом проточной флюориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе Bio-Plex Protein Assay System (Bio-Rad, США) с использованием тест-систем 17-Plex. Исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание селена и цинка в крови определяли на атомно-абсорбционном СФ «Квант-Зэт-Эта» (ЛОМО, Россия).

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Лечебные мероприятия проводились в соответствии с нормативными документами, утвержденными Министерством здравоохранения РФ (приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 28.12.1993 № 301 «О применении метода искусственной инсеминации женщин спермой донора по медицинским показаниям и метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки для лечения женского бесплодия»; приказ Минздрава РФ от 26.02.2003 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия».

Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Результаты исследования и обсуждение

Отправным клинико-лабораторным параметром оценки функционального состояния репродуктивной системы у мужчин, включенных в программу лечения бесплодия у супружеских пар с помощью ВРТ

(ЭКО), являлись показатели спермограммы (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что в группе обследуемых отмечено достоверное снижение средних показателей двигательной активности сперматозоидов, а также содержания в эякуляте морфологически полноценных форм.

Более детальный анализ спермограмм продемонстрировал, что у 38 пациентов показатели числа, морфологии и подвижности сперматозоидов соответствовали установленным нормативным значениям, тогда как у 87 обнаруживались различные нарушения сперматогенеза (табл. 2).

Так, анализ подвижности сперматозоидов обнаружил значимое ($p < 0,01$) снижение нормокинетических и увеличение акинетических форм половых клеток в эякуляте у мужчин с патоспермией. Отмечалось снижение количества морфологически нормальных клеток эякулята и количества сперматозоидов, прошедших через градиент плотности ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил наличие значимой отрицательной корреляции между морфологически нормальными сперматозоидами и сперматозоидами с патологией шейки ($r = -0,68$, $p < 0,05$), между сперматозоидами с патологией головки и шейки ($r = -0,82$, $p < 0,01$), головки и хвоста ($r = -0,92$, $p < 0,01$).

Для удобства восприятия материала, анализируемые 17 цитокинов были отнесены к нескольким подгруппам (табл. 3). В то же время, учитывая полифункциональность многих цитокинов, а также возможность их продукции различными типами клеток, следует признать относительную условность такого разделения. Так, например, Th1 и Th2 цитокины продуцируются не только CD4+Т-хелперами, но также CD8+Т-лимфоцитами и другими субпопуляциями клеток [7]. Дополнительно могла быть выделена и подгруппа противовоспалительных цитокинов, куда с полным правом могли войти IL-10 и IL-13. В свою очередь, подгруппа провоспалительных цитокинов могла быть дополнена хемокинами, а также IL-6, который, как известно, вместе с IL-1 β выступает в качестве индуктора острофазового ответа, но, с другой стороны, может проявлять и альтернативные (противовоспалительные и иммуносупрессорные) свойства [8].

Из табл. 3 видно, что в образцах СП идентифицируется широкий спектр цитокинов, включая Th1/провоспалительные (IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-1 β , IL-12) и Th2/противовоспалительные (IL-4, IL-5, IL-10, IL-6) цитокины, хемокины (IL-8, MIP-1b, MCP-1) и ростовые факторы гемоиммунопоза (G-CSF, GM-CSF, IL-7). При этом следует отметить, что хотя Th1/провоспалительные и Th2/противовоспалительные цитокины

Таблица 1

Показатели спермограммы у практически здоровых мужчин (контроль) и мужчин, включенных в программу ВРТ ($M \pm m$)

Показатели спермограммы	Контроль ($n = 30$)	Пациенты программы ВРТ ($n = 125$)
Объем, мл	4,0 \pm 0,4	4,3 \pm 0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	130,0 \pm 10,0	108,0 \pm 14,2
Подвижность сперматозоидов, %	нормокинетические	59,5 \pm 3,5
	гипо- / дискинетические	17,6 \pm 2,1
	акинетические	22,5 \pm 3,2
Морфологически полноценные формы, %	70,5 \pm 4,2	13,1 \pm 0,7 ^{**}
Дегенеративные формы, %	патология головки	15,0 \pm 2,0
	патология шейки	5,5 \pm 1,0
	патология хвостика	10,0 \pm 0,5
Количество сперматозоидов, прошедших через градиент плотности, %	77,0 \pm 3,7	46,0 \pm 6,9 [*]

Примечание: * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Показатели спермограммы
у пациентов с нормоспермией и патоспермией ($M \pm m$)

Показатели спермограммы		Пациенты программы ВРТ	
		нормоспермия $n = 38$	патоспермия $n = 87$
Объем, мл		4,5 ± 0,2	4,1 ± 0,3
Концентрация сперматозоидов, млн/мл		128,0 ± 19,0	88,0 ± 9,5
Подвижность сперматозоидов, %	нормокинетические	55,0 ± 3,0	37,0 ± 2,0 ^{**}
	гипо- / дискинетические	21,0 ± 4,0	17,0 ± 1,5
	акинетические	23,0 ± 3,0	45,0 ± 2,0 ^{**}
Морфологически полноценные формы, %		15,2 ± 0,7	10,9 ± 0,7 [*]
Дегенеративные формы, %	патология головки	65,0 ± 2,5	63,5 ± 1,9
	патология шейки	9,6 ± 1,4	13,3 ± 1,5
	патология хвостика	9,7 ± 1,2	11,5 ± 1,0
Количество сперматозоидов, прошедших через градиент плотности, %		57,0 ± 7,8	35,0 ± 6,0 [*]

Примечание: * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$.

Таблица 3

Содержание цитокинов
в плазме крови и семенной плазме пациентов с бесплодием
($M \pm m$)

Группы цитокинов	Цитокины (пкг/мл)	Контроль ($n = 30$)	Пациенты программы ВРТ ($n = 125$)
		плазма крови	семенная плазма
Th1	IFN- γ	22,0 ± 6,8	10,1 ± 1,7
	IL-2	1,4 ± 0,2	11,3 ± 1,1 ^{**}
Th2	IL-4	1,3 ± 0,1	10,1 ± 0,7 ^{**}
	IL-5	1,4 ± 0,1	21,2 ± 6,8 ^{**}
	IL-6	3,9 ± 1,0	40,3 ± 16,2 ^{**}
	IL-10	4,8 ± 0,6	13,6 ± 2,0 [*]
	IL-13	1,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Провоспалительные	IL-1 β	22,0 ± 3,0	14,7 ± 2,0 [*]
	TNF- α	20,9 ± 3,0	11,1 ± 1,4 [*]
	IL-12 (p70)	7,3 ± 1,4	11,4 ± 0,7
	IL-17	7,7 ± 1,4	2,0 ± 0,2 [*]
Факторы роста	IL-7	3,8 ± 0,8	411,5 ± 33,5 ^{**}
	G-CSF	4,9 ± 2,2	187,5 ± 10,5 ^{**}
	GM-CSF	28 ± 10	45,6 ± 3,0
Хемокины	IL-8	2,0 ± 0,2	192,5 ± 20,5 ^{**}
	MIP-1 β	28,8 ± 2,9	206 ± 15,1 ^{**}
	MCP-1	1,4 ± 0,3	361,5 ± 30,7 ^{**}

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

отчетливо детектируются в СП, тем не менее их средние значения не превышают 10–20 пг/мл, тогда как хемокины и ростовые факторы обнаруживаются в эякуляте в достаточной высокой концентрациях.

Сравнительный анализ цитокинового профиля СП показал, что снижение качества эякулята (подвижности, морфологии сперматозоидов) ассоциируется с умеренным, но статистически достоверным увеличением концентрации Th1/провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-12). Отмечается также отчетливая тенденция повышения уровня хемокинов (IL-8, MCP-1), которая в отношении MIP-1 β была наиболее выраженной и статистически значимой ($p < 0,01$). Среди ростовых факторов, которые в норме также являлись доминирующей группой в цитокиновом профиле семенной жидкости, регистрировалось снижение концентрации IL-7 в 1,5 раза на фоне сохранного уровня GM-CSF и умеренно повышенного содержания G-CSF ($p < 0,05$).

Следовательно, можно предположить, что цитокиновый профиль СП при патоспермии у мужчин, состоявших в бесплодном браке, характеризуется повышенным содержанием Th1/провоспалительного типа цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-12) в сочетании с увеличением уровня хемокинов (MIP-1 β) и дефицитом IL-7.

Полученные результаты свидетельствуют, что нарушение локальной продукции цитокинов может негативно сказываться на подвижности и морфологии сперматозоидов и, как следствие, приводить к снижению их фертилизационного потенциала в условиях латентного воспалительного процесса в мужском репродуктивном тракте.

Наблюдаемая неоднозначность полученных результатов свидетельствует как о сложности исследуемого вопроса, так и о недостаточной его изученности.

В связи с этим представляет большой научно-практический интерес исследование характера взаимосвязи аномальных сперматозоидов с уровнем цитокинов в семенной плазме мужчин, включенных в программу вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО / ИКСИ). Более наглядно взаимосвязь морфологических нарушений сперматогенеза с уровнем цитокинов СП у мужчин, состоящих длительное время в бесплодном браке, просматривалась при проведении корреляционного анализа.

Корреляционный анализ, проведенный в целом по группе обследованных мужчин, показал, что уровни цитокинов СП (IL-1 β , TNF- α , IL-12, G-CSF и MIP-1 β). При этом интересно отметить, что между уровнем цитокинов Th1 типа СП и частотой морфологических отклонений сперматозоидов в эякуляте мужчин, проходивших обследование по поводу бесплодного брака, существует наличие умеренно выраженной положительной связи IL-1 β с патологией хвостовой части сперматозоида. Дальнейший сравнительный анализ показал существование отрицательной корреляционной связи между содержанием IL-5 и изменением срединного тела (шейки) сперматозоида ($p < 0,05$), IL-10 и патологией головки ($p < 0,05$), IL-10 и патологией хвостовой части сперматозоида ($p < 0,01$). Учитывая, тот факт, что регуляция активности Th1 осуществляется цитокинами Th2 типа, например, противовоспалительным цитокином IL-10 [9], становится понятным характер корреляционных связей между частотой аномальных форм сперматозоидов и балансом про- и противовоспалительных цитокинов. Так, известно, что Th2 клетки действуют по принципу обратной связи в ответ на избыток провоспалительных цитокинов путем усиления секреции IL-10, который, в свою очередь, способствует повышению выработки иммуноглобулинов и, таким образом, оказывает влияние на состояние гуморального иммунитета репродуктивного тракта при воспалении [10; 11]. Однако Th2 клетки не всегда способны дифференцировать степень выраженности воспаления, вследствие чего избыточный синтез провоспалительных цитокинов может сопровождаться их диспропорциональным ответом, а это повлечет за собой активацию локальной продукции медиаторов воспаления и изменение морфологической целостности сперматозоидов. При анализе зависимостей между дегенеративными формами сперматозоидов и уровнями цитокинов / хемокинов и ростовых факторов было обнаружено, что частота встречаемости в эякуляте мужчин сперматозоидов с патологией хвоста имеет значимую корреляционную связь с содержанием MIP-1 β ($p < 0,05$) и G-CSF ($p < 0,05$) в семенной плазме. Таким образом, применение корреляционного анализа позволяет более наглядно представить направленность и выраженность взаимосвязи между характером

Таблица 4

Содержание микроэлементов в плазме крови
у мужчин обследуемых групп (мкмоль/л) ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 30$)	Пациенты программы ВРТ ($n = 125$)
Цинк	$16,8 \pm 0,05$	$12,5 \pm 0,01^*$
Селен	$1,8 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,01^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверность различий.

морфологических аномалий сперматозоидов и уровнем спермальных цитокинов, что, по всей вероятности, может являться, с одной стороны, отражением активности патологического (инфекционного или неинфекционного генеза) процесса в репродуктивном тракте мужчин, с другой – свидетельствовать о степени нарушения сперматогенеза. Проведенный корреляционный анализ показал наличие значимой положительной связи между частотой встречаемости морфологически аномальных сперматозоидов с уровнем IL-1 β , MIP-1 β , G-CSF и отрицательной с содержанием IL-5, IL-10 в семенной плазме. При этом необходимо отметить, что частота встречаемости при патоспермии различных форм морфологически аномальных сперматозоидов у мужчин, находящихся в бесплодном браке, составляет от 11,5 до 63,5 % случаев.

Гипоцинкемия и гипоселенемия (табл. 4) были характерны для мужчин с бесплодием. В целом в этой группе можно констатировать наличие микроэlementоза, характер которого нуждается в уточнении. Следует отметить, что снижение содержания цинка имело сильную положительную связь с олигоспермией и азооспермией ($r = +0,5$; $p < 0,05$), а селенодефицит положительно коррелировал с олигоспермией ($r = +0,7$; $p < 0,05$), астенозооспермией ($r = +0,5$; $p < 0,05$) и азооспермией ($r = +0,45$; $p < 0,05$). Гипоцинкемия у мужчин с бесплодием расценивается нами как неблагоприятный прогностический фактор, ослабляющий иммунную защиту организма и прямо влияющий на потерю сперматозоидами способности оплодотворять яйцеклетку [12].

Учитывая иммунологические эффекты селена, можно предположить, что его дефицит нарушает стабильное состояние клеточных мембран, снижает стимуляцию репаратив-

ного синтеза поврежденной ДНК и активацию иммунного ответа. Дефицит селена увеличивает вероятность мужского бесплодия, так как селен обладает выраженным защитным действием по отношению к сперматозоидам и обеспечивает их подвижность [12].

Корреляты, определяемые в отношении структурно-функциональных свойств сперматозоидов, неопровержимо свидетельствуют в пользу участия цитокинового контура в формировании репродуктивной дисфункции у мужчин, вероятно, комплексно связанной с развитием вторичного микроэlementоза.

Заключение

1. У мужчин из супружеских пар с бесплодием в 70 % случаев обнаруживаются нарушения сперматогенеза.

2. У мужчин с патоспермией цитокиновый профиль семенной плазмы характеризуется повышенным содержанием провоспалительных медиаторов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-12) в сочетании с увеличением уровня хемокинов (IL-8, MCP-1, MIP-1 β) и дефицитом IL-7, что свидетельствует об иммунной дисрегуляции сперматогенеза.

3. Патоспермия сопровождается развитием вторичного микроэlementоза (гипоцинкемия и гипоселенемия), прямо коррелирующего с нарушениями цитокинового профиля СП.

Список литературы

1. Древалъ А. В. Роль гормональных факторов в становлении мужской репродуктивной системы (лекция) // Андрология и генитальная хирургия. 2001. № 1. С. 44–47.

2. Бондарев Д. А., Скорова Н. Е., Курносова Т. Р. Иммунологический аспект вспомогательных репродуктивных технологий // Андрология и генитальная хирургия. 2000. № 2. С. 30–39.
3. Hedger M. P., Meinhardt A. Cytokines and the immune-testicular axis // J. of Reprod. Immunol. 2003. Vol. 58. P. 1–26.
4. World Health Organization. Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge Univ. press, 1999.
5. Kruger T. F., Menkveld R., Stander F. S. H., Lombard C. J., Merve J. P. van der, Zyl J. A. van, Smith K. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization // Fertil. Steril. 1986. Vol. 46. P. 1118–1123.
6. Eggert-Kruse W., Boit R., Rohr G. Relationship of seminal plasma interleukin (IL)-8 and IL-6 with semen quality // Hum. Reprod. 2001. Vol. 16, № 3. P. 517–528.
7. Mosmann T. R., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunol. Today. 1996. Vol. 17, № 3. P. 138–146.
8. Tilg H., Dinarello C. A., Mier J. W. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators // Immunol. Today. 1997. Vol. 18, № 9. P. 428–432.
9. Dinarello C. Proinflammatory cytokines // Chest. 2000. Vol. 118. P. 503–508.
10. Lui W. Y., Cheng C. Y. Regulation of cell junction dynamics by cytokines in the testis: a molecular and biochemical perspective // Cytokine Growth Factor Rev. 2007. Vol. 18, № 3–4. P. 299–311.
11. Молочков В. А., Ильин И. И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998. 304 с.
12. Tuormaа T. E. Chromium, Selenium, Copper and other trace minerals in health and reproduction // J. of Orthomol. Med. 2000. Vol. 15, № 3. P. 145–156.

Материал поступил в редколлегию 23.06.2010

B. I. Ajzikovich, D. V. Ustinov, A. R. Antonov

INTERRELATION OF CYTOKINES AND A TRACE ELEMENTS AND QUALITY SPERMAL PLASMA IN PROGRAM ECF

In work interrelations between features in of seed plasma, the selenium and zinc maintenance in blood and quality spermatozoids in program ECF were studied. 125 men which middle age has made $35,7 \pm 3,7$ years have been included In research under program. The maintenance in the seed plasma cytokines estimated a method flowing fluorimetry. The selenium and zinc maintenance in blood defined a method AAS. Spermiological research was spent according to recommendations of the WHO. Infringements of spermatogenesis are found out in men from married couples with barrenness in 70 % of cases . At men with pathospermia the level of cytokines of seed plasma is characterised by the raised maintenance proinflammatory mediators in a combination to level increase hemokines and deficiency IL-7 that testifies about immune disorders of spermatogenesis. Pathospermia is accompanied by development secondary microelementosis, directly correlating with infringements of cytokines.

Keywords: cytokines, trace elements, spermal plasma.