

УДК 616.69-008.64-008.8-07:577.175.85]-078

DOI: 10.17816/pmj7426-35

## СОДЕРЖАНИЕ NT-PROBNP В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ ЭЯКУЛЯТА В НОРМЕ И ПРИ ОЛИГОЗООАСТЕНОСПЕРМИИ

**Д.Ю. Соснин<sup>1\*</sup>, К.Р. Галькович<sup>2,3</sup>, А.В. Кривцов<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>ООО «МедГарант», г. Пермь,

<sup>3</sup>Пермский институт повышения квалификации работников  
здравоохранения,

<sup>4</sup>Лаборатория иммуногенетики Федерального научного центра медико-профилактических  
технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия

## NT-PROBNP CONTENT IN SEMINAL PLASMA OF EJACULATE IN NORMAL CONDITIONS AND IN OLIGOZOOSTENOSPERMIA

**D.Yu. Sosnin<sup>1\*</sup>, K.R. Galkovich<sup>2,3</sup>, A.V. Krivtsov<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Ltd "MedGarant", Perm,

<sup>3</sup>Perm Institute of Healthcare Workers Advanced Training,

<sup>4</sup>Laboratory of Immunogenetics of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk  
Management Technologies, Perm, Russian Federation

---

**Цель.** Исследовать концентрацию NT-proBNP в образцах эякулята здоровых мужчин и пациентов с олигозоостеноспермией.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 52 мужчины репродуктивного возраста ( $34,4 \pm 3,9$  г.). Основную группу ( $n = 18$ ) составили мужчины со сниженной фертильностью эякулята, в группу сравнения ( $n = 34$ ) вошли мужчины с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов. В семенной плазме исследовали концентрацию NT-proBNP методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (А-9102) («Вектор-Бест», Россия).

---

© Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В., 2020

тел. +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

[Соснин Д.Ю. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики; Галькович К.Р. – кандидат медицинских наук, врач-уролог; Кривцов А.В. – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики].

© Sosnin D.Yu., Galkovich K.R., Krivtsov A.V., 2020

tel. +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

[Sosnin D.Yu. (contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Diseases and Clinical Laboratory Diagnostics; Galkovich K.R. – Candidate of Medical Sciences, urologist; Krivtsov A.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Immunogenetics].

**Результаты.** Среднее значение содержания NT-proBNP в эякуляте ( $n = 52$ ) составило 29,498 пг/мл, медиана концентрации 2,860 пг/мл, и характеризовалось высокой вариабельностью. В 62 % (32 из 52) исследованных образцов семенной плазмы значение NT-proBNP было ниже 20 пг/мл. Частота образцов с таким низким содержанием NT-proBNP статистически значимо не различалась между группами. В основной группе число таких образцов составило 44 % (8 образцов из 18), а в группе сравнения – 65 % (12 образцов из 34).

**Выводы.** При сравнении содержания NT-proBNP в семенной плазме между группами не обнаружено статистически значимых различий. Анализ корреляционных отношений между показателями концентрации и количеством сперматозоидов в эякуляте и содержанием NT-proBNP также не выявил статистически значимой зависимости. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможной роли натрийуретических пептидов в фертильности человека.

**Ключевые слова.** Мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP, эякулят, семенная плазма, олигозооастеноспермия, мужское бесплодие.

**Objective.** To investigate the NT-proBNP concentration in ejaculate samples from healthy men and men with oligozoostenospermia.

**Materials and methods.** The study included 52 men of reproductive age ( $34.4 \pm 3.9$  years). The main group ( $n = 18$ ) consisted of men with reduced ejaculate fertility, the comparison group ( $n = 34$ ) consisted of men with normal levels of concentration and total sperm count. In seminal plasma, the concentration of NT-proBNP was investigated by solid-phase ELISA using the NT-proBNP-ELISA-BEST test system (A-9102) (Vector-Best, Russia).

**Results.** The mean value of NT-proBNP content in the ejaculate ( $n = 52$ ) was 29.498 pg / ml, the median concentration was 2.860 pg / ml and was characterized by high variability. In 62% (32 of 52) of the tested seminal plasma samples, the NT-proBNP value was below 20 pg / ml. The frequency of samples with such a low NT-proBNP content did not differ statistically significantly between the groups. In the main group, the number of such samples was 44 % (8 samples out of 18), and in the comparison group, 65 % (12 samples out of 34).

**Conclusions.** When comparing the content of NT-proBNP in seminal plasma, no statistically significant differences were found between the groups. An analysis of the correlation between the concentration and the number of sperm in the ejaculate and the NT-proBNP content also did not reveal a statistically significant relationship. The possible role of natriuretic peptides in human fertility is discussed.

**Keywords.** Brain natriuretic peptide, NT-proBNP, ejaculate, seminal plasma, oligozoostenospermia, male infertility.

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре бесплодия семейных пар, infertility, обусловленная так называемым «мужским фактором», составляет примерно 40 % [1, 2]. Современное развитие вспомогательных репродуктивных технологий позволяет даже мужчинам с выраженным нарушением сперматогенеза становиться отцами [3].

Важную роль в определении причины бесплодия при обследовании семейной пары играет диагностика органических нарушений со стороны репродуктивных органов у мужчины. Сбор анамнеза, физикальное обследование и использование визуализирующих методов (УЗИ, КТ, МРТ) позволяет диагностировать

ряд заболеваний, влияющих на фертильность мужского населения [4, 5]. Однако наиболее важная роль в установлении роли «мужского фактора» принадлежит исследованию эякулята [6]. В литературе описана взаимосвязь изменений белкового спектра эякулята с функционально-морфологическими характеристиками сперматозоидов [7–9]. Представляется перспективным поиск компонентов семенной плазмы, которые могут рассматриваться как диагностически значимые маркеры нарушений сперматогенеза и заболеваний органов мужской репродуктивной системы. Среди возможных маркеров интерес представляют белки сыворотки крови, для которых созданы хорошо охарактеризованные тест-системы. Так, в

клинико-диагностических лабораториях широко исследуется метаболит, формирующийся в ходе процессинга молекулы мозгового натрийуретического пептида (BNP), так называемый (NT-proBNP). В практике КДЛ определение его концентрации широко используется как показатель, характеризующий тяжесть сердечной недостаточности [10, 11]. Кроме того, в последние годы этот белок обнаружен не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях, например слезе, слюне, моче, что указывает на возможную роль натрийуретических пептидов в функционировании органов, продуцирующих данные биологические жидкости [12–14]. Однако нами не обнаружены публикации, посвященные анализу NT-proBNP в эякуляте человека, что при наличии доступных тест-систем определяет актуальность проведения исследований по его содержанию в сперме, в том числе для выявления его взаимосвязи с количественными показателями сперматозоидов и оценки возможной маркерной роли этого белка в мужском бесплодии.

*Цель исследования* – изучение изменения концентрации NT-proBNP в образцах эякулята здоровых и мужчин с олигозооспермией.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 52 мужчины репродуктивного возраста ( $34,4 \pm 3,9$  г.), 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 Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения.

Образцы эякулята были собраны после 2–4 дней полового воздержания и оценива-

лись в соответствии с рекомендациями ВОЗ по показателям, характеризующим их фертильность [15]. Определяли объем эякулята. Для подсчета концентрации и общего количества сперматозоидов, а также оценки их подвижности использовали анализатор спермы SQA-V (MES, Израиль). При низкой концентрации сперматозоидов (менее 1 млн/мл) их подсчет проводили в камере Горяева.

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  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (А-9102), производство ООО «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 две группы, сопоставимые по возрасту. Основную группу (группа 1,  $n = 18$ ) составили мужчины со сниженной фертильностью эякулята, характеризовавшегося уменьшением концентрации сперматозоидов и/или их общего содержания. В группу сравнения (группа 2,  $n = 34$ ) вошли мужчины с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов (таблица).

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

### Характеристика эякулята обследованных

Показатель	Основная группа, <i>n</i> = 18	Группа сравнения, <i>n</i> = 34	<i>p</i>
Объем, мл	$3,2 \pm 1,7$ 2,5(2,3–2,7) 2,0–7,8	$3,3 \pm 0,7$ 3,3(2,7–3,7) 2,2–5,1	0,007947
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$10,72 \pm 5,0$ 8,7(8,2–13,5) 5,8–14,7	$87,29 \pm 37,12$ 82,6(57,9–110,6) 33,1–174,4	< 0,000001
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	$31,78 \pm 17,79$ 24,3 (17,8–42,4) 16,38–76,32	$294,64 \pm 148,73$ 293,2 (138,9–279,7) 78,1–679,32	< 0,000001

Примечание: в числителе: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон ( $Me$ ; 25 % квартиль – 75 % квартиль);  $p$  – различие между группами по критерию Манна – Уитни.

(25–75%-ный процентиль), а также минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро – Уилка. Эти данные позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения и послужили основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна – Уитни. 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 И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение содержания NT-proBNP в эякуляте ( $n = 52$ ) составило 29,498 пг/мл, медиана концентрации 2,860 пг/мл, и характеризовалось высокой вариабельностью (рис. 1). В 62 % (32 из 52) исследованных образцов семенной плазмы значение NT-proBNP было ни-

же 20 пг/мл. Частота образцов с таким низким содержанием NT-proBNP статистически значимо не различалась между группами ( $p = 0,162$ ). В основной группе число таких образцов составило 44 % (8 образцов из 18), а в группе сравнения – 65 % (12 образцов из 34).

При сравнении содержания NT-proBNP в семенной плазме между группами не обнаружено статистически значимых различий. Среднее содержание NT-proBNP во всех образцах семенной плазмы обследованных основной группы ( $n = 18$ ) составило  $8,38 \pm 16,83$  пг/мл, медиана и интерквартильный диапазон составили соответственно 2,44 ( $\approx 0$ –4,26) пг/мл; диапазон значений колебался от  $\approx 0$  до 55,673 пг/мл. В группе сравнения эти показатели составили соответственно  $40,68 \pm 62,32$  пг/мл, 3,29 ( $\approx 0$ –52,5) пг/мл, диапазон колебаний  $\approx 0$ –189,658 пг/мл. Однако при статистической обработке полученных данных полученные результаты статистически не отличались (*U*-критерий Манна – Уитни = 243,0;  $p = 0,229308$ ).

Анализ корреляционных отношений между показателями фертильности эякулята и содержанием NT-proBNP также не выявил статистически значимой зависимости.

Зависимость концентрации сперматозоидов от концентрации NT-proBNP в семенной плазме

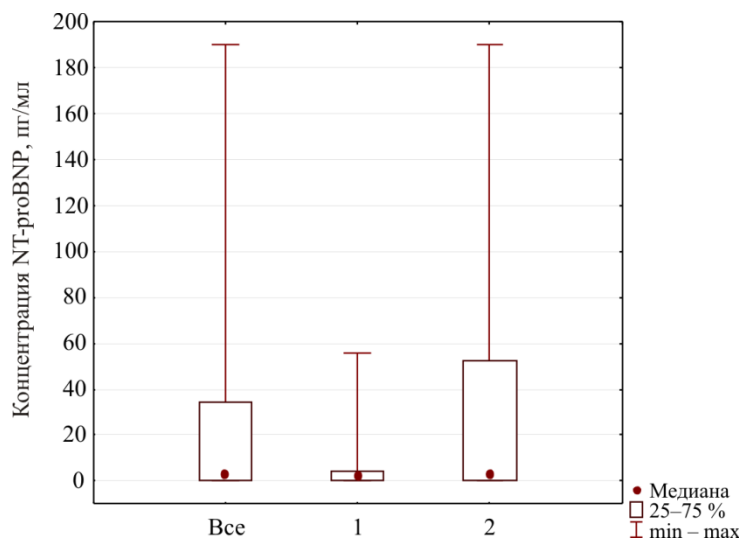


Рис. 1. Концентрация NT-proBNP в семенной плазме обследованных: все – данные в двух исследуемых группах, 1 – основная группа; 2 – группа сравнения

характеризуется отсутствием значимой корреляционной закономерности ( $R = 0,270344$ ) и описывается уравнением линейной регрессии (рис. 2):

$$\text{Концентрация сперматозоидов (млн/мл)} = 51,3154 + 0,3215x,$$

где  $x$  = концентрация NT-proBNP в семенной плазме, пг/мл.

Анализ корреляционных отношений также не обнаружил статистически достоверной зависимости между общим количеством сперматозоидов в эякуляте и уровнем NT-proBNP ( $R = 0,315081$ ):

$$\text{Количество сперматозоидов (млн/эякулят)} = 128,1238 + 1,331x,$$

где  $x$  = концентрация NT-proBNP в семенной плазме, пг/мл.

Натрийуретические пептиды принадлежат к семейству небольших белков, которые играют главную роль в модуляции натрийуреза, диуреза и вазодилатации [16, 17]. Семейство натрийуретических пептидов у млекопитающих состоит из

структурно родственных пептидов: предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP) и последовательно открытых друг за другом CNP и других, названных так исходя из алфавитной последовательности [18]. Все три члена группы натрийуретических пептидов проявляют свои биологические эффекты через два разных мембраносвязанных рецептора для натрийуретических пептидов (NPR-A и NPR-B). Было показано, что ANP и BNP связываются преимущественно с NPR-A, тогда как CNP проявляет большее сродство к NPR-B, который считается специфическим рецептором CNP [19]. NPR-A связывает натрийуретические пептиды при стехиометрии 2:1 с предпочтительным натрийуретическим пептидом ранга:  $\text{ANP} \geq \text{BNP} \gg \text{CNP}$ ; NPR-B связывает натрийуретические пептиды с предпочтением селективности  $\text{CNP} \gg \text{ANP} \geq \text{BNP}$  [20]. CNP не увеличивает накопление уанозин-3',5'-монофосфата в клетках, экспрессирующих человеческий NPR-A, сродство CNP к NPR-B в десятки и сотни раз выше, чем ANP или BNP, соответственно [21].

На основании полученных результатов невозможно сделать однозначные выводы о клинико-

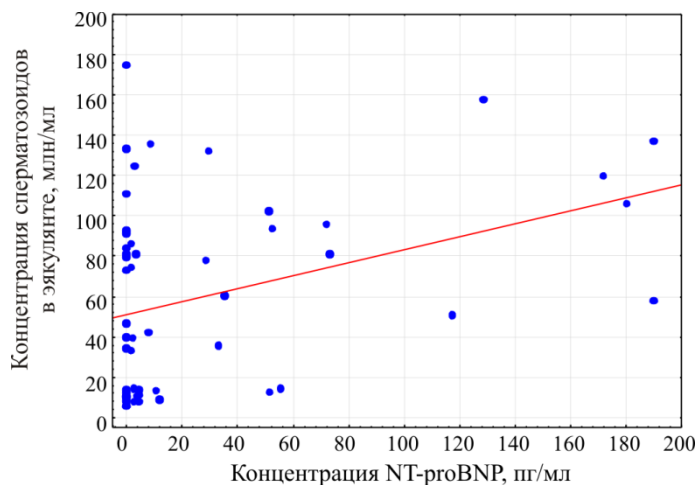


Рис. 2. Зависимость концентрации сперматозоидов от уровня NT-proBNP в семенной плазме

диагностическом значении определения NT-proBNP в семенной плазме и наличии четких показаний к исследованию данного белка, однако, по нашему мнению, полученные результаты имеют определенную научную ценность.

Несмотря на многочисленные исследования натрийуретических пептидов, в частности NT-proBNP в сыворотке крови, и определение их в других биологических жидкостях человеческого организма – внутрисиглазной жидкости и слезе [11, 22], слюне [12, 23], ликворе [24], экссудатах [25], в моче [26], в литературе на сегодняшний день практически отсутствуют данные об исследовании этого белка в эякуляте. Сообщение о полученных нами результатах является первой публикацией о содержании этого белка в семенной плазме. Значительный разброс данных (от неопределяемо низких значений до величин, характерных для сыворотки пациентов с сердечной недостаточностью (более 130 пг/мл)) указывает на необходимость дальнейшего изучения возможного источника NT-proBNP и особенностей метаболизма не только мозгового натрийуретического пептида, но и других натрийуретических пептидов.

Следует учитывать, что NT-proBNP является всего лишь неактивным метаболитом BNP. В отличие от активных натрийуретических пептидов, длительность периода полураспада которых исчисляется десятками минут, период циркуляции NT-proBNP составляет несколько часов. Возможно, что концентрация NT-proBNP в семенной плазме является лишь усредненным результатом продукции BNP.

На целесообразность дальнейших исследований указывают материалы публикации о роли натрийуретического пептида С-типа в функционировании сперматозоидов [16]. В исследованиях, выполненных Xia H. et al. [16], установлено присутствие в области акросомы специфических рецепторов NPR-B, способных связывать натрийуретические пептиды С-типа. И, несмотря на то что авторами не обнаружена экспрессия натрийуретического пептида С-типа в сперматозоидах, их инкубация в присутствии различных концентраций натрийуретического пептида С-типа демонстрировала дозозависимое увеличение подвижности сперматозоидов и выраженность акросомальной реакции [16].

В литературе приводятся данные о важной роли натрийуретических пептидов в ре-

продукции млекопитающих. Например, в экспериментах на мышах установлено, что самки мышей, гомозиготные по мутации, приводящей к отсутствию экспрессии рецептора NPR-B (генотип NPR-B  $-/-$ ), – стерильны [16, 27].

При исследованиях натрийуретических пептидов в мужских репродуктивных органах получены данные о возможной параокринной роли натрийуретического пептида С-типа. В частности, установлена его секреция преимущественно клетками Лейдига и наличие рецепторов NPR-B преимущественно на клетках Сертоли [26].

Продemonстрировано влияние местных инъекций натрийуретических пептидов: ANP, BNP и CNP на микроциркуляцию в ткани яичек. Авторы выявили также дозозависимое увеличение кровотока в яичках при введении натрийуретических пептидов, которое блокируется при введении их антагонистов [28]. Иммунореактивный (ir) CNP и ir BNP были обнаружены в клетках Лейдига, тогда как в ANP наблюдались в семенных канальцах [28]. Предполагается, что натрийуретические пептиды могут играть важную роль в местной регуляции микроциркуляции яичек.

### Выводы

Таким образом, нами впервые представлены данные о содержании NT-proBNP в эякуляте человека. NT-proBNP представляет собой пептид, образующийся в ходе процессинга белка, предшественника BNP, который путем ограниченного протеолиза расщепляется на активный BNP и неактивные N-терминальные пептиды (NT-proBNP). NT-proBNP характеризуется более значительным периодом циркуляции в крови, и именно по его содержанию в сыворотке крови оценивают продукцию BNP и стратифицируют тяжесть сердечной недостаточности [18, 20]. Возможно, что значительный диапазон значений концентрации NT-proBNP, обнаруженный нами, свидетельствует о различиях

в продукции BNP в органах мужской репродуктивной системы. Вероятным эффектом натрийуретических пептидов может являться регуляция локального кровотока в органах мужской репродуктивной системы, в частности в тестикулах. Также мы не исключаем возможность участия BNP в регуляции подвижности сперматозоидов и акросомальной реакции. Требуется продолжение изучения указанных протеинов в норме и при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы.

### Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам ООО «МедЛабЭкспресс» (г. Пермь), заведующей лабораторией канд. мед. наук О.Ю. Ненашевой и Н.А. Каленской за помощь в анализе спермограмм и консервации подходящих образцов материала.

### Библиографический список

1. *Deshpande P.S., Gupta A.S.* Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci* 2019; 12 (4): 287–293.
2. *Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А.* Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000 – 2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019; 4: 4–12.
3. *Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М., Старовойтов Э.Л., Колесникова И.О.* Особенности мужской infertility как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике БРТ. Экспериментальная и клиническая урология 2019; 4: 68–73.
4. *Качура Д.В., Волчек В.А., Кучумова Н.Ю., Галькович К.Р.* Случай ультразвуковой диагностики фибромы придатка яичка. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 4: 175.
5. *Nassiri N., English M., Lashkari N., Wei J., Samplaski M.K.* Reproductive Urologist

and Gynecologist Involvement in Postvasectomy Sperm Retrieval Procedures at American Fertility Clinics. *Urology* 2019; 133: 116–120.

6. *Kobori Y.* Home Testing for Male Factor Infertility: A Review of Current Options. *Fertil Steril* 2019; 111 (5): 864–870.

7. *Druart X, de Graaf S.* Seminal Plasma Proteomes and Sperm Fertility. *Anim Reprod Sci* 2018; 194: 33–40.

8. *Соснин Д.Ю., Галькович К.Р.* Васкуло-эндотелиальный фактор роста и фертильность эякулята. *Лабораторная служба* 2020; 9 (1): 84–89.

9. *Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Кривцов А.В., Каримова Н.В., Поздин Н.В.* Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией. *Урология* 2017; 1: 61–65.

10. *Candemir M., Şabıncı A., Yazol M., Öner Y.A., Boyacı B.* Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and NT-ProBNP. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114 (3): 540–551.

11. *Соснин Д.Ю., Газрилова Т.В., Ларин А.Э., Ненашева О.Ю., Кривцов А.В., Черешнева М.В.* Концентрация мозгового натрийуретического пептида в слезе и сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017; 62 (12): 719–724.

12. *Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А., Сивак Е.Ю., Белева Н.С., Кривцов А.В., Поздин Н.В.* NT-proBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018; 63 (3): 164–168.

13. *Abdul Rehman S., Khurshid Z., Hussain Niazi F., Naseem M., Al Waddani, Sabibzada H.A., Sammam Khan R.* Role of salivary bio-markers in detection of cardiovascular disease (CVD). *Proteomes* 2017; 5 (3): pii E21.

14. *Naeem B., Ayub A., Aly A.M., Malloy M.H., Okorodudu A.O., Jain S.K.* Urinary NT-proBNP as a potential noninvasive biomarker for screening of pulmonary hypertension in preterm infants: a pilot study. *J Perinatol* 2020; 40 (4): 628–632.

15. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт 2012.

16. *Xia H., Chen Y., Wu K.J., Zhao H., Xiong C.L., Huang D.H.* Role of C-type natriuretic peptide in the function of normal human sperm. *Asian J Androl* 2016; 18 (1): 80–84.

17. *Volpe M., Rubattu S., Burnett J. Jr.* Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 419–425.

18. *Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М.* Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология* 2007; 1–2: 126–136.

19. *Nishikimi T., Kuwahara K., Nakao K.* Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57: 131–140.

20. *Potter LR., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M.* Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341–366.

21. *Koller K.J., Lowe D.G., Bennett G.L., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H., Goeddel D.V.* Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120–123.

22. *Salzmann J., Flitcroft D., Bunce C., Gordon D., Wormald R., Migdal C.* Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in human aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (7): 830–834.

23. *Foo J.Y., Wan Y., Kostner K., Arivalagan A., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C.* NT-ProBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48452.

24. *Hodes A., Lichtstein D.* Natriuretic hormones in brain function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 201.



25. Milevoj Kopcinovic L., Culej J., Jokic A., Bozovic M., Kocijan I. Laboratory testing of extra-vascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I – Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb)* 2020; 30 (1): 010502.

26. Zakeri R., Sangaralingham S.J., Sandberg S.M., Heublein D.M., Scott C.G., Burnett J.C. Jr. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (2): 170–177.

27. Walther T., Stepan H. C-type natriuretic peptide in reproduction, pregnancy and fetal development. *J Endocrinol* 2004; 180: 17–22.

28. Collin O., Lissbrant E., Bergh A. Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and c type natriuretic peptide: effects on testicular microcirculation and immunohistochemical localization. *Int J Androl* 1997; 20: 55–60.

## REFERENCES

1. Deshpande P.S., Gupta A.S. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci* 2019; 12 (4): 287–293. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_140\_18

2. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and clinical urology* 2019; 4: 4–12 (in Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12

3. Sulima A.N., Litvinov V.V., Klimenko P.M., Starovoitov E.L., Kolesnikova I.O. Features of male infertility as the only factor in infertility of a married couple in the ART clinic. *Experimental and clinical urology* 2019; 4: 68–73 (in Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-68-73

4. Kachura D.V., Volbek V.A., Kuchumova N.Yu., Gal'kovic K.R. A case of ultrasound diagnosis of epididymal fibroids. *Ul'trazvukovaya i funktsion diagnostika* 2007; 4: 175 (in Russian).

5. Nassiri N., English M., Lashkari N., Wei J., Samplaski M.K. Reproductive Urologist and Gynecol-

ogist Involvement in Postvasectomy Sperm Retrieval Procedures at American Fertility Clinics. *Urology* 2019; 133: 116–120. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.019

6. Kobori Y. Home Testing for Male Factor Infertility: A Review of Current Options. *Fertil Steril* 2019; 111 (5): 864–870. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.032 Review.

7. Druart X., de Graaf S. Seminal Plasma Proteomes and Sperm Fertility. *Anim Reprod Sci* 2018; 194: 33–40. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2018.04.061 Review.

8. Sosnin D.Yu., Gal'kovich K.R. Vasculendothelial growth factor and ejaculate fertility. *Laboratornaya sluzhba* 2020; 9 (1): 84–89 (in Russian). DOI: 10.17116/labs2020901184

9. Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu., Krivtsov A.V., Karimova N.V., Pozdin N.V. The concentration of procalcitonin in the ejaculate and serum of healthy men and men with oligozoospermia. *Urologiya* 2017; 1: 61–65 (in Russian). DOI: 10.18565/urol.2017.1.61-65.

10. Candemir M., Şabınerslan A., Yazol M., Öner Y.A., Boyacı B. Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and Nt-ProBNP. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114 (3): 540–551. DOI: 10.36660/abc.2018149

11. Sosnin D.Yu., Gavrilova T.V., Larin A.E., Nenasheva O.Yu., Krivtsov A.V., Cheresheva M.V. The concentration of cerebral natriuretic peptide in tear and blood serum. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (12): 719–724 (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-12-719-724

12. Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Mozgovaia L.A., Sivak E.Yu., Beleva N.S., Krivtsov A.V., Pozdin N.V. The NT-proBNP in saliva and blood serum in norm and under periodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63 (3): 164–168. (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-164-168

13. Abdul Rehman S., Khurshid Z., Hussain Niazi F., Naseem M., Al Waddani, Sabibzada H.A.,

Sannam Khan R. Role of salivary bio- markers in detection of cardiovascular disease (CVD). *Proteomes* 2017; 5 (3): pii E21. DOI: 10.3390/proteomes5030021

14. Naeem B., Ayub A., Aly A.M., Malloy M.H., Okorodudu A.O., Jain S.K. Urinary NT-proBNP as a potential noninvasive biomarker for screening of pulmonary hypertension in preterm infants: a pilot study. *J Perinatol* 2020; 40 (4): 628–632. DOI: 10.1038/s41372-019-0581-9

15. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Trans. from English by N.P. Makarov. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5th ed. Moscow: Kapital Print 2012 (In Russian).

16. Xia H., Chen Y., Wu K.J., Zhao H., Xiong C.L., Huang D.H. Role of C-type natriuretic peptide in the function of normal human sperm. *Asian J Androl* 2016; 18 (1): 80–84. DOI: 10.4103/1008-682X.150254

17. Volpe M., Rubattu S., Burnett J. Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 419–425. DOI:10.1093/eurheartj/ehu466

18. Golukbova E.Z., Teryaeva N.B., Alieva A.M. Natriuretic peptides-markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya* 2007; 1–2: 126–136 (in Russian).

19. Nishikimi T., Kuwabara K., Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57: 131–40. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002

20. Potter LR, Yoder AR, Flora D.R., Antos LK, Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341–366. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5\_15

21. Koller K.J., Lowe D.G., Bennett G.L., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H., Goeddel D.V. Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120–123. DOI: 10.1126/science.1672777

22. Salzmann J., Flitcroft D., Bunce C., Gordon D., Wormald R., Migdal C. Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in hu-

man aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (7): 830–834. DOI: 10.1136/bjo.82.7.830

23. Foo J.Y., Wan Y., Kostner K., Arivalagan A., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C. NT-ProBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48452. DOI: 10.1371/journal.pone.0048452.

24. Hodes A., Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 201. DOI: 10.3389/fendo.2014.00201

25. Milevoj Kopcinovic L., Culej J., Jokic A., Bozovic M., Kocijan I. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I-Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb)* 2020; 30 (1): 010502. DOI:10.11613/BM.2020.010502

26. Zakeri R., Sangaralingham S.J., Sandberg S.M., Heublein D.M., Scott C.G., Burnett J.C. Jr. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (2): 170–177. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.12.003

27. Walther T., Stepan H. C-type natriuretic peptide in reproduction, pregnancy and fetal development. *J Endocrinol* 2004; 180: 17–22. DOI: 10.1677/joe.0.1800017

28. Collin O., Lissbrant E., Bergh A. Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and c type natriuretic peptide: effects on testicular microcirculation and immunohistochemical localization. *Int J Androl* 1997; 20: 55–60. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1997.00108.x

**Финансирование.** Исследование выполнено на средства гранта Федерации лабораторной медицины (ФЛМ) по договору о предоставлении гранта от 11 декабря 2019 года (протокол президиума ФЛМ от 25.06.2019).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 22.05.2020