Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии

Д.Ю. Соснин¹, К.Р. Галькович², А.В. Кривцов^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера»;
Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения»;
Россия, 614066 Пермь, ул. Стахановская, 54;

³ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»;
Россия, 614045 Пермь, ул. Монастырская, 82

Контакты: Дмитрий Юрьевич Соснин sosnin_dm@mail.ru

Введение. Согласно результатам немногочисленных исследований белок эритропоэтин принимает участие в регуляции сперматогенеза, воздействуя на синтез гормонов, в частности стероидных. В настоящий момент физиологическое и патогенетическое воздействие эритропоэтина на эякулят человека досконально не изучено. В связи с этим изучение уровня этого белка в эякуляте при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы, а также при их отсутствии представляется актуальным.

Цель исследования — определение концентрации эритропоэтина в эякуляте здоровых мужчин и пациентов с олигоастенозооспермией.

Материалы и методы. Исследованы образцы эякулята 52 мужчин репродуктивного возраста с помощью анализатора спермы SQA-V (MES, Израиль). По результатам исследования сформированы 2 группы: в основную вошли 18 мужчин со сниженной фертильностью, в контрольную группу — 34 мужчины с нормальными показателями спермограммы. Концентрацию эритропоэтина в семенной жидкости определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (А-8776) («Вектор-Бест», Россия).

Результаты. Эритропоэтин был обнаружен во всех образцах эякулята, значения варьировали в диапазоне от 9,37 до 193,95 мМЕ/мл и различались в 20,7 раза ($p = 0,3$). Медиана его концентрации у пациентов основной группы составила 64,49 мМЕ/мл (41,96; 118,16 мМЕ/мл), что в 1,36 раза выше, чем в группе сравнения (47,16 мМЕ/мл (18,15; 90,94 мМЕ/мл)). Между концентрацией эритропоэтина и параметрами спермограммы не обнаружено статистически значимых корреляций ($r < |0,3|$).

Заключение. При олигоастенозооспермии отмечается тенденция к увеличению содержания эритропоэтина в семенной жидкости, что требует дальнейших исследований с более детальной стратификацией обследованных в зависимости от причин, вызвавших снижение числа сперматозоидов.

Ключевые слова: эритропоэтин, эякулят, семенная жидкость, олигоастенозооспермия, мужское бесплодие

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):54–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-54-59

Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid

D. Yu. Sosnin¹, K. R. Galkovich², A. V. Krivtsov^{1,3}

¹E.A. Vagner Perm State Medical University; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

²Perm Institute of Medical Workers Advanced Training; 2 Dekabristov St., Perm 614022, Russia;

³Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya St., Perm 614045, Russia

Background. There are not enough publications devoted to the study of erythropoietin in human sperm. According to the results of these studies, the erythropoietin takes part in the regulation of spermatogenesis, affecting the synthesis of hormones, in particular steroid ones. Currently, the physiological and pathogenetic effects of erythropoietin on human ejaculate have not been thoroughly studied. In this regard, the study of this protein in the ejaculate in patients with diseases of the male reproductive system, as well as in their absence, is relevant.

The study objective is to determine the concentration of erythropoietin in ejaculate samples of healthy and men with oligoasthenozoospermia. **Materials and methods.** Samples of ejaculate of 52 men of reproductive age were examined. The ejaculate was examined using the SQA-V sperm analyzer (MES, Israel). According to the results of the study, two groups were identified: the main group ($n = 18$) with reduced fertility and the control group ($n = 34$) with normal spermogram indicators. In seminal plasma samples, the concentration of erythropoietin was determined by solid-phase enzyme immunoassay using the test system “Erythropoietin-IFA-BEST” (A-8776) (Vector-best LLC, Russia).

Results. Erythropoietin was detected in all ejaculate samples, the results ranged from 9.37 to 193.95 mME/ml and varied 20.7 times ($p = 0.3$). The median concentration in the main group was 64.49 mME/ml (41.96; 118.16 mME/ml) and 1.36 times higher than the results of the comparison

group, which were 47.16 mME/ml (18.15; 90.94 mME/ml). No statistically significant regularities were found between the concentration of erythropoietin and the indicators of ejaculate fertility ($r < |0,3|$).

Conclusion. In oligoasthenozoospermia, there is a tendency to increase the content of erythropoietin in the seminal plasma, which requires further research, taking into account a more detailed stratification of the groups examined for reasons that caused a decrease in the number of spermatozoa.

Key words: erythropoietin, ejaculate, seminal fluid, oligoasthenozoospermia, male infertility

For citation: Sosnin D. Yu., Galkovich K. R., Krivtsov A. V. Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):54–9. (In Russ.).

Введение

Мужской фактор выявляют в 40 % случаев бесплодия в паре. Мужское бесплодие становится причиной психологического дискомфорта супругов, ведет к увеличению числа разводов и ухудшению демографических показателей [1, 2]. Однако развитие вспомогательных репродуктивных технологий позволяет стать отцом даже мужчине с нарушением сперматогенеза [3].

При лечении бесплодия важную роль играет выявление органических нарушений в репродуктивных органах мужчины. Сбор анамнеза, физикальное обследование, использование визуализирующих методов (ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии и др.) позволяет диагностировать ряд заболеваний, влияющих на фертильность мужского населения [4, 5]. Однако главное место в диагностике принадлежит исследованию эякулята [6]. Описана взаимосвязь состава эякулята с характеристиками клеточного состава [7], но наиболее многочисленны работы, посвященные изучению взаимосвязи белков эякулята с количеством сперматозоидов, в том числе подвижных и морфологически нормальных форм [8–10]. В этом аспекте актуален поиск компонентов семенной жидкости, которые могут рассматриваться как диагностически значимые маркеры нарушений сперматогенеза и заболеваний мужских половых органов. Среди возможных маркеров представляют интерес белки, содержание которых традиционно определяют в сыворотке крови, для чего созданы надежные тест-системы. Одним из таких белков, содержание которых в сыворотке крови анализируют в клинико-диагностических лабораториях, является эритропоэтин, основная физиологическая роль которого заключается в стимуляции образования клеток эритроцитарного ростка [11, 12]. Однако эритропоэтин обнаружен не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях, например в слезе, ликворе, слюне, моче [13–16]. При изучении содержания эритропоэтина в указанных средах выявлены другие его физиологические функции, подробно описано их клинико-диагностическое значение [17, 18]. Но в научной литературе имеются лишь единичные сообщения о содержании

эритропоэтина в сперме [19]. Это определяет актуальность дальнейших подобных исследований, в том числе с целью выявления его взаимосвязи с количественными параметрами эякулята и оценки возможности его использования в ранней диагностике мужского бесплодия.

Цель исследования — изучение концентрации эритропоэтина в образцах эякулята здоровых мужчин и пациентов с олигоастенозооспермией.

Материалы и методы

В исследование включены 52 мужчины репродуктивного возраста ($34,4 \pm 3,9$ года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех обследованных отсутствовали изменения в общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи.

При организации исследования соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения.

Образцы эякулята были собраны после 2–4 дней полового воздержания и оценивались в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [20]. Определяли объем эякулята, а также концентрацию и общее количество сперматозоидов, оценивали их подвижность. Для исследования использовали анализатор спермы SQA-V (MES, Израиль).

Семенную жидкость отделяли путем центрифугирования при 2000 g (3000 об/мин) в течение 15–20 мин на аппарате CM-6M (ELMI, Латвия). Аликвоты супернатанта биологического материала переносили в пробирки типа Эппендорф и хранили до исследования при температуре -40°C .

Концентрацию эритропоэтина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (А-8776) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб оценивали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы сформированы 2 группы: в основную вошли 18 мужчин со сниженной фертильностью, проявлявшейся в уменьшении концентрации сперматозоидов

Характеристика образцов эякулята обследованных
Sperm characteristics of the examined patients

Параметр Parameter		Основная группа (n = 18) Main group (n = 18)	Контрольная группа (n = 34) Control group (n = 34)	p*
Объем эякулята, мл Volume of ejaculate, ml	M ± SD	3,2 ± 1,7	3,3 ± 0,7	0,007947
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	2,5 (2,3; 2,7)	3,3 (2,7; 3,7)	
	min–max	2,0–7,8	2,2–5,1	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm count, million/ml	M ± SD	10,72 ± 5,00	87,29 ± 37,12	<0,000001
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	8,7 (8,2; 13,5)	82,6 (57,9; 110,6)	
	min–max	5,8–14,7	33,1–174,4	
Количество сперматозоидов, млн Sperm count, million	M ± SD	31,78 ± 17,79	294,64 ± 148,73	<0,000001
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	24,3 (17,8; 42,4)	293,2 (138,9; 279,7)	
	min–max	16,38–76,32	78,10–679,32	

*Различия между основной и контрольной группами по U-критерию Манна–Уитни.

*Differences between the main and control groups according to the Mann–Whitney U test.

и/или их общего количества; в контрольную группу включены 34 мужчины с нормальной концентрацией и общим количеством сперматозоидов (см. таблицу). Группы были сопоставимы по возрасту.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (Q₁; Q₃), а также минимальное и максимальное значения. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Результаты анализировали 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 2 независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. Количественная оценка линейной связи между 2 случайными величинами выполнена с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину, равную 0,05 или меньше.

Результаты

Эритропоэтин был обнаружен во всех образцах эякулята, его средняя концентрация составила 67,71 ± 50,29 мМЕ/мл, медиана концентрации 54,48 (25,83–109,22) мМЕ/мл (рис. 1). Значения варьировали в диапазоне от 9,37 до 193,95 мМЕ/мл и отличались в 20,7 раза.

Рис. 1. Концентрация эритропоэтина в семенной жидкости обследованных пациентов

Fig. 1. Concentration of erythropoietin in the seminal fluid of the examined patients

Медиана концентрации эритропоэтина у пациентов основной группы в 1,36 раза превышала медиану в контрольной группе (соответственно 78,52 ± 54,99 и 61,99 ± 47,47 мМЕ/мл), однако различия были статистически незначимыми (p > 0,05).

Не выявлено также статистически значимых корреляционных взаимосвязей между концентрацией эритропоэтина и параметрами эякулята. Обнаружена слабая обратная корреляция между уровнем эритропоэтина

Рис. 2. Зависимость концентрации сперматозоидов от концентрации эритропоэтина в семенной жидкости

Fig. 2. Dependence of sperm concentration and erythropoietin concentration in seminal fluid

и концентрацией сперматозоидов ($r = -0,248885$; в основной группе $r = -0,048529$; в контрольной группе $r = -0,300275$), а также слабая обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и количеством сперматозоидов в эякуляте ($r = -0,230646$; в основной группе $r = -0,002065$; в контрольной группе $r = -0,146994$).

Зависимость концентрации сперматозоидов от концентрации эритропоэтина в семенной жидкости описывается следующей линейной регрессией (рис. 2): $K = 76,8788 - 0,2375x$, где K — концентрация сперматозоидов, млн/мл; x — концентрация эритропоэтина в семенной жидкости, мМЕ/мл.

Обсуждение

В нашем исследовании не выявлено четких закономерностей, указывающих на диагностическую значимость определения уровня эритропоэтина в эякуляте.

В научной литературе мы обнаружили единственную публикацию, посвященную содержанию эритропоэтина в человеческой семенной жидкости [19]. Авторы, используя твердофазный иммуноферментный анализ, обнаружили эритропоэтин во всех образцах исследованного эякулята. Его уровень колебался от 1,5 до 45,0 мМЕ/мл, различаясь, таким образом, почти в 30 раз [19]. По данным К. Темма и соавт., концентрация эритропоэтина в эякуляте бесплодных мужчин с олигоастенозооспермией составила $10,0 \pm 1,1$ мМЕ/мл, у бесплодных мужчин без астенозооспермии — $11,2 \pm 1,7$ мМЕ/мл. Эти значения превышали концентрацию эритропоэтина в семенной жидкости фертильных доноров ($8,5 \pm 2,4$ мМЕ/мл). Однако следует подчеркнуть, что авторы не обнаружили статистически значимых различий между группами в концентрации эритропоэтина [19].

Таким образом, полученные нами результаты соответствуют данным научной литературы. Однако, по нашему мнению, определение уровня эритропоэтина в эякуляте может иметь определенную научную ценность.

Интерес представляют полученные нами данные в свете современных представлений о продукции эритропоэтина в мужских половых органах. Известно, что в основном эритропоэтин синтезируется в почках и печени [21, 22]. Однако установлено, что клетки других органов, в том числе репродуктивной системы, также могут продуцировать эритропоэтин [23]. Так, в культуре клеток придатка яичка взрослых мышей продемонстрирована высокая скорость синтеза мРНК эритропоэтина, составившая 40 % от аналогичного показателя в почке [24]. Авторы указывают, что скорость синтеза мРНК эритропоэтина резко (в 120 раз) возрастает к моменту завершения полового развития. Использование гибридизации *in situ* позволило доказать факт синтеза эритропоэтина в интерстициальном пространстве ткани придатка яичка [24].

В последние годы опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о наличии на сперматозоидах специфических рецепторов, связывающих эритропоэтин [25]. По мнению исследователей, эритропоэтин, взаимодействуя с рецепторами на сперматозоидах, может участвовать в регуляции их функции. В частности, в исследованиях *in vitro* продемонстрировано повышение подвижности сперматозоидов после инкубации в присутствии рекомбинантного эритропоэтина в конечной концентрации 1 мМЕ/мл и выше [26].

Еще один механизм участия эритропоэтина в регуляции сперматогенеза и процессах репродукции — его влияние на синтез гормонов, в частности стероидных [27, 28]. Продemonстрировано стимулирующее действие человеческого эритропоэтина на клетки Лейдига крыс [27].

В исследованиях С. Foresta и соавт. представлены результаты исследования образцов крови взрослых мужчин во время контрастного исследования варикоцеле [28, 29]. Введение рекомбинантного человеческого эритропоэтина не оказывало никакого влияния на уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона в плазме крови в периферических или семенных венах. Однако его введение увеличивало (приблизительно на 400 % по сравнению с контролем, $p < 0,05$) уровень тестостерона в семенной жидкости. Данные исследования указывают на возможное прямое усиление синтеза тестостерона в клетках Лейдига в яичках под действием эритропоэтина [27].

Заключение

Вероятно, некоторое увеличение концентрации эритропоэтина в семенной жидкости пациентов

со сниженной фертильностью может быть обусловлено усилением продукции данного белка в ответ на нарушение кровоснабжения яичек и формирование локальной гипоксии. Причиной локальной гипоксии могут быть воспалительные процессы, нарушения формирования яичек (крипторхизм), нарушение оттока крови (варикоцеле) и др. Однако концентрация эритропоэтина в эякуляте не может выступать в роли надежного лабораторного маркера нарушений спер-

матогенеза, так как не выявлено статистически значимых различий этого показателя у пациентов с олигоастенозооспермией и здоровых мужчин.

В настоящий момент до конца не изучены физиологическая роль эритропоэтина в эякуляте, его участие в патологических процессах в органах мужского уrogenитального тракта. Требуется дальнейшие исследования концентрации эритропоэтина в норме и при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА / 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):287–93. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18.
2. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):4–13. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2019;(4):4–13. (In Russ.)].
3. Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М. и др. Особенности мужской infertility как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):68–73. [Sulima A.N., Litvinov V.V., Klimentko P.M. et al. Features of male infertility as the only factor in infertility of a married couple in the ART clinic. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2019;(4):68–73. (In Russ.)].
4. Качура Д.В., Волчек В.А., Кучумова Н.Ю., Галькович К.Р. Случай ультразвуковой диагностики абдоминального крипторхизма. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007;(4):175–6. [Kachura D.V., Volchek V.A., Kuchumova N.Yu., Galkovich K.R. Case of ultrasound diagnosis of abdominal cryptorchidism. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* = Ultrasound & Functional Diagnostics 2007;(4):175–6. (In Russ.)].
5. Nassiri N., English N., Lashkari N. et al. Reproductive urologist and gynecologist involvement in postvasectomy sperm retrieval procedures at American fertility clinics. *Urology* 2019;133:116–20. DOI: 10.1016/j.urol.2019.08.019.
6. Kobori Y. Home testing for male factor infertility: a review of current options. *Fertil Steril* 2019;111(5):864–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.032.
7. Проскурнина Е.В., Мельников Н.А., Долгих О.В. и др. Антиоксидантный потенциал семенной жидкости при нормозооспермии патозооспермии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):14–9. [Proskurnina E.V., Melnikov N.A., Dolgikh O.A. et al. Antioxidant potential of seminal plasma in normozoospermia and asthenozoospermia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2020;21(2):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-14-19.
8. 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.
9. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Васкуло-эндотелиальный фактор роста и фертильность эякулята. Результаты предварительного исследования. Лабораторная служба 2020;9(1):84–9. [Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Vascular endothelial growth factor and ejaculate fertility. *Laboratornaya sluzhba* = Laboratory Service 2020;9(1):84–9. (In Russ.)].
10. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненасева О.Ю. и др. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигоастенозооспермией. Урология 2017;(1):61–5. [Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu. et al. Ejaculate and serum procalcitonin levels in healthy men and men with oligoasthenozoospermia. *Urologiya* = Urology 2017;(1):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urol.2017.1.61-65.
11. Perreault A.A., Venters B.J. Integrative view on how erythropoietin signaling controls transcription patterns in erythroid cells. *Curr Opin Hematol* 2018;25(3):189–95. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000415.
12. Van Vuren A.J., Eisenga M.F., van Straaten S. et al. Interplay of erythropoietin, fibroblast growth factor 23 and erythroferrone in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood Adv* 2020;4(8):1678–82. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001595.
13. Selbes Y.S., Caglayan M.G., Eryilmaz M. et al. Surface-enhanced Raman probe for rapid nanoextraction and detection of erythropoietin in urine. *Anal Bioanal Chem* 2016;408(29):8447–56. DOI: 10.1007/s00216-016-9966-1.
14. Widl K., Brettschneider J., Schattauer D. et al. Erythropoietin in cerebrospinal fluid: age-related reference values and relevance in neurological disease. *Neurochem Res* 2007;32(7):1163–8. DOI: 10.1007/s11064-007-9286-0.
15. Hung G.Y., Jeng M.J., Lin C.Y. et al. The relationship between serum and saliva erythropoietin concentrations in adults, full-term and premature infants. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39(6):380–5.
16. Захаров Ю.М., Багаудинов Д.Е., Рыкун В.С. Содержание эритропоэтина в слезной жидкости человека при использовании контактных линз и миопической рефракции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2012;98(5):665–75. [Zakharov Yu.M., Bagautdinov D.E., Rykun V.S. Erythropoietin level in tear and blood plasma of people with myopia including those who wear soft contact lens. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* = Russian Journal of Physiology 2012;98(5):665–75. (In Russ.)].
17. Wang Z., Khor S., Cai D. Regulation of muscle and metabolic physiology by hypothalamic erythropoietin independently of its peripheral action. *Mol Metab* 2020;32:56–68. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.12.001.
18. Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Подьянова А.И. и др. Эритропоэтин как показатель тяжести хронической обструктивной болезни легких. Клиническая лабораторная диагностика 2018;63(11):691–5. [Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Podyanova A.I. et al. Eritropoetin as laboratory index of the

- degree of respiratory insufficiency in chronic obstructive pulmonary diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(11):691–5. (In Russ.).
19. Temma K., Shimoya K., Hashimoto K. et al. Detection of erythropoietin in human seminal plasma. *Fertil Steril* 2004;81 Suppl 1:798–801. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.039.
 20. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
 21. Варламова О.Н., Червяковская О.Д. Эритропоэтин и его биологическая роль. *Медицина: теория и практика* 2019;4(3):61–9. [Varlamova O.N., Chervyakovskaya O.D. Erythropoietin and its biological role. *Meditina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice* 2019;4(3):61–9. (In Russ.).]
 22. Захаров Ю.М. Внепочечная продукция эритропоэтина и ее регуляция. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2015;101(11):1217–34. [Zakharov Yu.M. Regulation of extrarenal erythropoietin production. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology* 2015;101(11):1217–34. (In Russ.).]
 23. Yasuoka Y., Fukuyama T., Izumi Y. et al. Erythropoietin production by the kidney and the liver in response to severe hypoxia evaluated by Western blotting with deglycosylation. *Physiol Rep* 2020;8(12):e14485. DOI: 10.14814/phy2.14485.
 24. Kobayashi T., Yanase H., Iwanaga T. et al. Epididymis is a novel site of erythropoietin production in mouse reproductive organs. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296(1):145–51. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)00832-x.
 25. Tug N., Kilic U., Karateke A. et al. Erythropoietin receptor-like immunostaining on human spermatozoa. *Reprod Biomed Online* 2010;21(5):718–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.05.022.
 26. Tug N., Altunkaynak M.E., Aktas R.G. et al. Does erythropoietin affect motility of spermatozoa? *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(5):933–38. DOI: 10.1007/s00404-009-1289-4.
 27. Foresta C., Mioni R., Bordon P. et al. Erythropoietin and testicular steroidogenesis: the role of second messengers. *Eur J Endocrinol* 1995;132(1):103–8. DOI: 10.1530/eje.0.1320103.
 28. Foresta C., Mioni R., Bordon P. et al. Erythropoietin stimulates testosterone production in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):753–6. DOI: 10.1210/jcem.78.3.8126153.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность заведующей лабораторией «МедЛабЭкспресс» к.м.н. О.Ю. Ненасевой и Н.А. Каленской за помощь в сборе образцов и анализе спермограммы.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the head of the MedLabExpress Laboratory, O.Yu. Nenasheva, MD, PhD, and N.A. Kalenskaya for their help in collecting samples and analyzing the spermogram.

Вклад авторов

Д.Ю. Соснин: разработка дизайна исследования, формирование групп обследованных, научное редактирование;

К.Р. Галькович: статистическая обработка результатов, написание текста статьи;

А.В. Кривцов: выполнение лабораторных исследований.

Authors' contributions

D.Yu. Sosnin: developing the research design, recruitment and examination of patients, scientific editing of the article;

K.R. Galkovich: statistical analysis of results, writing the text of the article;

A.V. Krivtsov: performing laboratory tests.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Соснин / D.Yu. Sosnin: <http://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

К.Р. Галькович / K.R. Galkovich: <http://orcid.org/0000-0001-9039-7117>

А.В. Кривцов / A.V. Krivtsov: <http://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено на средства гранта Федерации лабораторной медицины по договору от 11 декабря 2019 г. (протокол заседания президиума от 25.06.2019).

Funding. The study was performed with the support of the Federation of Laboratory Medicine under the agreement of December 11, 2019 (minutes of the presidium meeting of 25.06.2019).

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of E.A. Vagner Perm State Medical University.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.10.2020. **Принята к публикации:** 28.12.2020.

Article submitted: 30.10.2020. **Accepted for publication:** 28.12.2020.