

Клинический опыт выявления полиморфизма гена SEPS1 при мужском бесплодии

Н.Г.Кульченко, Г.И.Мяндина, Х.Альхеджой
Российский университет дружбы народов,
Москва

Диагностика мужского бесплодия важна, так как частота патоспермии в структуре бесплодного брака достигла 40–50%. В этой статье приводится клинический пример молекулярно-генетической диагностики мужского бесплодия. Мы визуализировали полиморфизм гена SEPS1, как маркер воспаления, при идиопатической форме патоспермии. Полученные нами результаты демонстрируют, что пациент с астенозооспермией является носителем аллеля А (гетерозиготный тип АG). Исследование полиморфизма гена SEPS1 G-105A, как нового генетического маркера мужского бесплодия, актуально в современной урологии.

Ключевые слова: мужское бесплодие, генетические факторы, ген SEPS1, полиморфизм G-105A, патоспермия.

Clinical Experience of Detecting Polymorphism in the SEPS1 Gene in a Male Patient with Infertility

N.G.Kulchenko, G.I.Myandina, H.Alhejoj
RUDN University, Moscow

Diagnosing male infertility is very important, as the frequency of pathospermia has reached 40–50% among infertile married couples. The article provides an example of the clinical molecular genetic diagnosis of male infertility. We investigated SEPS1 polymorphism as a marker of inflammation in the idiopathic form of pathospermia. Our survey results show that a patient with asthenozoospermia is the carrier of the A allele (heterozygous type AG). The study of the polymorphism of SEPS1 G-105A as a new genetic marker of male infertility is important in modern urology.

Keywords: male infertility, genetic factor, SEPS1 gene, G-105A polymorphism, pathospermia.

В XXI веке в структуре бесплодного брака распространенность мужского бесплодия достигла 40–50% [1, 2]. Современные авторы выделяют много причин возникновения патоспермии: варикоцеле, инфекции, передаваемые половым путем, метаболические нарушения, генетические аномалии, аутосомный процесс, оксидативный стресс, фрагментация ДНК и др. [1, 3, 4, 6]. Однако на долю идиопатического мужского бесплодия приходится до 30–75% [2, 5]. Коррекция патоспермии у пациентов этой категории сложна как с диагностической, так и с лечебной точки зрения [5,

7]. Для успешного лечения данной категории больных необходимо расширение спектра диагностических возможностей.

Анализ степени изученности проблемы мужского бесплодия показывает недостаточный уровень исследований генетических причин нарушений сперматогенеза, приводящих к различным формам патоспермии и, как следствие, к бесплодию. Поэтому является актуальной проблемой выявление генов, полиморфизмы которых ассоциированы с нарушением репродуктивной функции у мужчин.

В этой работе приводим пример клинического наблюдения (диагностики и лечения) пациента с мужским бесплодием.

Клинический случай

Пациент Б., 1987 года рождения, обратился с жалобами на дважды неразвивающуюся беременность у супруги на раннем сроке гестации.

Anamnesis morbi: с 2011 г. в браке, контрацепцию не применяли. При неоднократном исследовании спермограммы периодически регистрировали нарушение подвижности сперматозоидов, лейкоспермию. Лечился в коммерческих медицинских центрах консервативно.

Anamnesis vitae: брак первый, в браке детей нет. Профессиональные вредности исключает. Начало половой жизни с 16 лет, с частой сменой половых партнеров, методы барьерной контрацепции применял редко. Соматическую патологию отрицает. Урологические заболевания: 2005 г. – острый эпидидимит. Супруга обследована у гинеколога – заболеваний репродуктивной системы не выявлено. При генетическом скрининге абортуса – хромосомной патологии не выявлено.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожа чистая. Оволосение по мужскому типу. Живот мягкий, безболезненный. Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное, свободное, безболезненное. Наружные половые органы сформированы правильно. Яички находятся в мошонке, не увеличены, безболезненные при пальпации. Семенные канатики пальпируются билатерально, не изменены. Выделений из уретры нет. **Per rectum:** предстательная железа не увеличена, туго-эластичной консистенции, безболезненная, междолевая бороздка сохранена.

Обще клиническое исследование: общий анализ мочи без изменений. Клинический анализ крови без патологических сдвигов. ЭКГ: ритм синусовый 72–76 ударов в минуту.

Гормональный статус: ЛГ – Anamnesismorbi: 5,4 мМЕ/л, ФСГ – 5,3 мМЕ/л, ПРЛ – 225 мЕд/л, Т общий – 25,7 нг/дл, ГСПГ – 37,5 нг/мл, ТТГ – 4,1 мМЕ/л, АМГ – 234 нг/мл, ингибин В – 245 пг/мл.

Показатели спермограммы представлены в таблице.

Тест на фрагментацию ДНК – 37,2%.

Генетическая диагностика: кариотипирование: 46XY – нормальный мужской кариотип. Мутаций в гене CFTR и делеций в регионе AZF не выявлено.

УЗИ органов мошонки: яички однородной эхо-структуры, придатки не изменены, объем правого яичка 22 см³, левого – 23 см³. При ультразвуковой доплерографии расширение вен семенного канатика в покое и при пробе Вальсальвы не регистрируется.

Пациенту установлен клинический диагноз: Гипогонадотропный гипогонадизм, секреторный тип бесплодия, астенозооспермия. Повышенная фрагментация ДНК.

Показатели спермограммы пациента Б		
Критерии спермограммы	Показатели спермограммы пациента Б	Нормальные показатели спермограммы (ВОЗ, 2010)
Объем эякулята, мл	3,5	1,5 и более
Концентрация, мл/мл	42	15 и более
Сперматозоидов с прогрессивным движением, %	15	32% и более
Общая подвижность сперматозоидов	37	40% и более
Спермии с нормальной морфологией, %	4	4% и более
Количество лейкоцитов, млн/мл	0,5	Менее 1,0
MAR- тест	Отрицательный	Отрицательный

На основании полученных клинико-лабораторных данных пациенту была назначена медикаментозная терапия: коррекция гормонального фона хорионическим гонадотропином (1500 ЕД 3 раза в неделю внутримышечно 6 нед); препараты цинка и полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3).

Через 3 мес медикаментозной терапии беременность у супруги не наступила. Поэтому с целью выявления дополнительных причин патоспермии пациенту выполнили молекулярно-генетическую диагностику: определение полиморфизма G-105A (rs28665122) гена SEPS1. Для генетического анализа выделяли ДНК из лейкоцитов периферической крови. Все образцы ДНК изучали на наличие полиморфизма G-105A (rs28665122) гена SEPS1 с использованием методов полимеразной цепной реакции. Результат определения полиморфизма гена SEPS1 показал, что пациент Б. является носителем аллеля А (гетерозиготный тип AG).

С учетом полученных молекулярно-генетических данных пациенту произведена коррекция терапии. Прогноз исхода лечения пациента Б.: если физиологическая беременность у супруги не наступит в течение 6 мес рекомендовано применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Обсуждение

Мужское бесплодие тесно связано с общебиологической проблемой механизма генетического контроля и регуляции сперматогенеза. Анализ современных литературных данных демонстрирует недостаточную степень изученности генетических причин нарушения сперматогенеза, приводящих к различным формам патоспермии.

В ряде работ зарубежных авторов была выявлена корреляция полиморфизма G-105A (rs28665122) гена селенопротеина SEPS1 с усилением экспрессии цитокинов и развитием патологических состояний воспалительного генеза, связанных с риском возникновения преждевременных родов у женщин [8, 9].

Наши предварительные исследования выявили корреляцию полиморфизма G-105A гена SEPS1 с риском развития патоспермии и бесплодия у мужчин [10]. Поэтому считаем перспективным продолжение исследования в этой области.

Аналогичные исследования полиморфизма G-105A (rs28665122) гена SEPS1 в РФ до настоящего времени не проводились.

Результаты нашего наблюдения показывают, что существует взаимосвязь полиморфизма гена SEPS1-G-105A с риском развития патоспермии. Можно рассматривать этот полиморфизм как новый генетический фактор прогноза тяжести течения заболевания среди мужчин с нарушением репродуктивной функции.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

The publication was prepared with support of the «RUDN University Program 5-100».

Литература

- Hwang K., Smith J.F., Coward R.M., Penzias A. Evaluation of the azoospermic male: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2018; 109 (5): 777–782.
- Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Алиев А.Р., Беспалов Н.Л. Возможности лучевых методов исследования в диагностике идиопатического мужского бесплодия. *Клинический опыт Двадцатки*. – 2013. – Т. – 19. – №3. – С. 7–14. / Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G., Aliev A.R., Bepalov N.L. *Vozmozhnosti luchevykh metodov issledovaniya v diagnostike idiopaticheskogo muzhskogo besplodiya. Klinicheskij opyt Dvadcatki*. 2013; 19 (3): 7–14. [in Russian]
- Sun H.Y., Liu T.B., Wang Q.C., Wu W.Q., He Y.J. Single nucleotide polymorphism in the SEPS1 gene may contribute to the risk of various human diseases: a meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2016; 43 (5): 469–79.
- Zhyolkova I., Feskov A., Fedota A. FSHR gene polymorphisms causes male infertility. *Open Journal of Genetics*. 2016; 6: 1–8.
- Кульченко Н.Г., Еремина И.З. Морфологическая характеристика сперматогенеза у пациентов с мужским бесплодием. *Морфология*. 2017. – Т. – 152. – №4 – С. 72–73. / Kulchenko N.G., Eremina I.Z. *Morfologicheskaya harakteristika spermatogeneza u pacientov s muzhskim besplodiem. Morfologiya*. 2017; 152 (4): 72–73. [in Russian]
- Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akyash F., Talebi A.R. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016; 14 (4): 231–240.
- Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с. / Gromov A.I., Builov V. M. *Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii [Radiation diagnostics and therapy in urology]*. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2011; 544. [in Russian]
- Kelly E., Greene C.M., Carolli T.P., Mc Elvanney N.G., O'Neill S.J. Selenoprotein S/SEPS1 modifies endoplasmic reticulum stress in Z variant α_1 -antitrypsin deficiency. *J. Biol. Chem*. 2009; 284 (25): 16891–16897.
- York T.P., Eaves L.J., Neale M.C. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 210 (5): 398–405.
- Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Х. Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма G-105 гена SEPS1 при мужском бесплодии. Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 65–71. / Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alhedjoj H. *Assotiation- genetic study polymorphism G-105A SEPS1 gene in male infertility. Research'n Practical Medicine Journal*. 2018; 5 (2): 65–71. [in Russian]

Сведения об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института (МИ) РУДН, Москва

Мяндина Галина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры биологии и общей генетики МИ РУДН, Москва

Альхеджой Хасан – аспирант кафедры биологии и общей генетики МИ РУДН, Москва