

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Исхакова Г.М.¹, Измайлова С.М.¹, Измайлов А.А.¹

¹ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" МЗ РФ Россия, г. Уфа, e-mail: Iskhakova_gm@mail.ru

Мужское бесплодие является актуальной проблемой, и для лечащих врачей важно узнать и понять возможные способствующие факторы. Молекулярно-генетические причины нарушения фертильности у мужчин широко освещены в научных трудах. Определенные данные указывают на экологические причины, но есть также определенная генетическая составляющая. Отношения генетических и средовых факторов рассматриваются в контексте сложных взаимодействий, а бесплодие может передаваться по наследству, что кажется невозможным с эволюционной точки зрения. Однако открытие новых ассоциаций полиморфных вариантов генов с мужской инфертильностью имеет два немаловажных аспекта. Во-первых, большинство исследований недостаточно в связи с недостаточностью объема выборки и этнической гетерогенностью. Во-вторых, исследование одного гена в контексте мужского бесплодия неэффективно, если учесть, что многие сотни генов участвуют в процессе сперматогенеза. Внедрение новых аналитических методов, вероятно, приведет к существенному продвижению в этой области.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизм генов.

GENETIC ASPECTS OF MALE INFERTILITY

Iskhakova G.M.¹, Izmailova S.M.¹, Izmailov A.A.¹

¹Bashkir State medical university, Russia, Ufa, e-mail: Iskhakova_gm@mail.ru

Male infertility is a vast problem and it is important for treating physicians to know and understand the possible contributing factors. Molecular and genetic reasons for male fertility disorders are well-described in scientific works. Decided evidence clearly indicates an environmental origin, but there is also a definite genetic component. The relationship of genetics and environment is discussed in the context of the puzzle that infertility is inherited, which appears to be impossible from an evolutionary standpoint. But discovering new associations of polymorphic genes with male infertility has had two peculiarities. First of all, most of the investigations were done with insufficient number of samples and ethnic heterogeneity. Secondly, studying one gene in the context of male infertility is not effective, since the process of spermatogenesis involves many hundreds of genes. Using new analytic methods might lead to considerable discoveries in this sphere.

Keywords: male infertility, polymorphism of genes.

За последние годы нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую медицинскую и социальную значимость. Бесплодие у мужчин возникает в результате разнообразных патологических процессов в организме. Полиэтиологичность мужского бесплодия, сложность патогенеза заболевания, а также функциональная взаимосвязь половой сферы со всеми системами и органами создают большие трудности в разработке адекватных методов лечения. Низкая эффективность терапии также обусловлена недостатком знаний о причинах инфертильности [1, 2].

Принимая во внимание, что большое количество предполагаемых генов вовлечено в сперматогенез, можно предположить, что мутации или полиморфизм генов-кандидатов, регулирующих сперматогенез, лежат в основе большинства идиопатических форм нарушения сперматогенеза [6]. Тем не менее, несмотря на интенсивные поиски новых генетических маркеров, никаких клинически значимых мутаций/полиморфизмов генов

(кроме тех, что связаны с Y-хромосомой) до сих пор выявлено не было. Вероятно, внедрение новых аналитических методов приведет к существенному продвижению в этой области [6].

Проводятся различного рода исследования, посвященные оценке репродуктивного здоровья мужчин [2, 7]. Литературные данные свидетельствуют о большом интересе, проявляемом к изучению состояния репродуктивного здоровья мужчин.

Бесплодие у мужчин в 40-50% случаев может быть связано с нарушениями количественных и/или качественных показателей эякулята. Примерно в 1/3 случаев причину бесплодия установить не удастся; предполагается, что оно обусловлено генетическими или иммунологическими факторами. Сперматогенез представляет собой сложный многоэтапный процесс, завершающийся образованием зрелых мужских половых клеток – сперматозоидов. Мутации генов, контролирующих этапы сперматогенеза, могут приводить к нарушению подвижности, морфологических и фертильных свойств сперматозоидов. Так, микроделеции локуса AZF (Azoospermia Factor) хромосомы Y обнаруживаются в среднем в 10-15% случаев азооспермии и в 5-10% случаев олигозооспермии тяжелой степени и обуславливают нарушения сперматогенеза и бесплодие у мужчин [12, 13]. Семейство генов DAZ (Deleted in Azoospermia) представлено несколькими различными генами, локализованными в AZFc-субрегионе. Ghorbel M. с коллегами провел анализ ассоциаций делеций генов DAZ2 и DAZ4 с мужским бесплодием. У мужчин нарушения спермограммы менее выражены при сохранении двух DAZ генов, чем у пациентов, у которых отсутствуют все четыре гена [19].

Среди других генетических причин неэффективности лечения бесплодия нужно отметить присутствие определённых мутаций в генах, которые отвечают за метаболизм разных веществ, в том числе и лекарств. К средовым факторам, снижающим фертильность спермы, включая концентрацию сперматозоидов, относят в первую очередь антропогенное загрязнение окружающей среды, обусловленное химическими и физическими агентами [8]. Мутагены и радиация существенно увеличивают вероятность повреждений ДНК в половых клетках, приводя к их потере, изменению морфологии и подвижности [23].

С 90-х годов прошлого столетия по настоящее время наиболее популярна гипотеза об эндокринных дизрапторах. В основе действия эндокринных дизрапторов лежит их общее свойство специфически соединяться с гормональными рецепторами клеток, которые в итоге отвечают на эти сигналы гормоноподобными эффектами [14]. К числу наиболее распространенных эндокринных дизрапторов относится пестицид дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты, способные изменять секрецию половых гормонов [35]. Диоксины – широко распространенные, высокотоксичные загрязнители окружающей среды. Они замедляют половое созревание и нередко приводят к женскому и мужскому бесплодию. Низкие дозы бисфенола А, который входит в состав пластмасс,

приводят к нарушению сперматогенеза, ускоренному половому созреванию [24]. В последние годы отмечено увеличение частоты различных по генезу гиперандрогенных синдромов [5]. Многие исследователи объясняют это социально-экономическими факторами, играющие важную роль в нарушении нейроэндокринного контроля функции эндокринных желез. Кроме того, известно, что экспрессия большинства генетически обусловленных заболеваний также происходит в результате воздействия различных факторов: экологии, стрессов, высокого инфекционного индекса, необоснованной лекарственной терапии.

Система цитохрома P-450, называемая также микросомальной системой метаболизма в организме выполняет две важнейшие функции [3, 9]. Во-первых, они играют важную роль в эндогенном метаболизме. Во-вторых, участвуют в первой фазе биотрансформации поступающих извне ксенобиотиков путем образования гидрофильных функциональных групп. Yufeng Qin с коллегами изучали полиморфизм генов CYP1A1, CYP2C19 у мужчин с идиопатическим бесплодием, подвергшихся влиянию таких эндокринных дизрапторов, как октилфенол и трихлорфенол. Другое исследование посвящено изучению ассоциации полиморфизмов цитохрома P450 1A1 (3801T> C) с идиопатическим мужским бесплодием и роли статуса курения. Было выяснено, что у гетерозигот риск бесплодия выше, но только в группе курящих мужчин [40]. Изучению полиморфных вариантов гена P4501A1 у мужчин с идиопатическим бесплодием посвящены и другие исследования [20].

Широка и многообразна активность ферментов семейства глутатион-S-трансфераз, метаболизирующих тысячи ксенобиотиков [3, 9]. Глутатионопосредованной детоксикации принадлежит важная роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам. Проводятся работы по исследованию и анализу взаимосвязи между мужским бесплодием и различными полиморфными вариантами генов глутатион-S-трансфераз (GST) [26, 34]. Так, данные анализа исследования зарубежных коллег показали увеличение риска бесплодия у пациентов с нулевым генотипом GSTM1 или GSTT1, а комбинация этих делеций представляет еще более высокий риск бесплодия [29, 30].

N-ацетилтрансферазы 2 участвуют во второй фазе метаболизма ксенобиотиков – детоксикации посредством ацетилирования. Субстратами для Nat2 являются ароматические амины и гидрозины, к которым относятся многие канцерогены, а также некоторые лекарственные препараты. Однако, проведенные исследования не выявили никакой связи между полиморфизмом гена Nat2 (481C> T, rs1799929; 590G>, rs1799930) и идиопатическим мужским бесплодием [39].

Каталаза (CAT) – вездесущий фермент, который разрушает токсичный пероксид водорода, образующийся в ходе различных окислительных процессов в организме.

Выявлено, что у мужчин с идиопатическим бесплодием протективную значимость имеет генотип ТТ гена CAT(C-262T) [33].

Наличие на X-хромосоме генов, ответственных за сперматогенез, вызывает немало споров. Ген USP26, обнаруженный на X-хромосоме, оказывает влияние на функции гематотестикулярного барьера и развитие клеток Сертоли. Позже был проведен функциональный анализ этого гена и доказана его роль в активации рецепторов андрогена при мужском бесплодии [4]. В других работах также было показано, что мутации гена убиквитинспецифичной протеазы 26 могут служить причиной мужской infertility [15, 32].

Ayalon I. выявил некоторые ассоциации полиморфных вариантов гена AR с клиническими параметрами различных медицинских состояниях, характеризующихся гипогонадизмом. Ген AR кодирует белок – андрогеновый рецептор (AR). В гене AR присутствуют повторы из трех нуклеотидов CAG, количество которых может значительно варьировать (от 8 до 25). Одной из причин мужского бесплодия является нарушение гормональной регуляции сперматогенеза, ключевую роль в котором играют мужские половые гормоны андрогены. Взаимодействуя со специфическими андрогеновыми рецепторами, они определяют развитие мужских половых признаков, активируют и поддерживают сперматогенез. В ряде исследований было показано, что меньшему числу CAG-повторов соответствует меньшая степень конформационных изменений рецептора, связь в комплексе гормон-рецептор становится прочнее, что приводит к повышению транскрипционной активности AR. С увеличением количества CAG-повторов связь в комплексе гормон-рецептор становится хуже и транскрипционная активность AR падает, они становятся менее чувствительными к тестостерону, возрастает риск развития олигозооспермии. Снижение концентрации андрогенов также вызывает тяжелые нарушения продукции спермы [27]. У пациентов с длинными полиглютаминовыми аллелями (> 32 CAG-повторов) наблюдается тенденция к более тяжелым дефектам сперматогенеза.

Фесай О.А. и коллеги выявили, что частота аллелей с короткими CAG-повторами (менее 18) была статистически достоверно выше в группе пациентов с азооспермией, а частота аллелей с длинными CAG-повторами (более 28) была статистически достоверно выше в группе пациентов с олигозооспермией. Что позволяет предполагать наличие ассоциации между количеством CAG-повторов и нарушением сперматогенеза у мужчин. В другой работе также было показано, что с увеличением длины CAG-повторов транскрипционная активность гена AR падает [36]. Giagulli V.A. с коллегами также проводил анализ CAG полиморфизма гена андрогенового рецептора у мужчин с идиопатическим бесплодием. Нарушения андрогенового рецептора следует рассматривать в качестве маркера

предрасположенности к мужскому бесплодию в совокупности с другими генетическими факторами.

Актуальной проблемой является изучение вклада генов репарации ДНК в формирование индивидуальной чувствительности генома к повреждающему воздействию факторов окружающей среды. Фермент PARP-1 участвует в ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. Результаты исследования показали, что генотип PARP1*CC (rs1136410) чаще встречается у инфертильных мужчин с олигоспермией [18].

Многочисленные работы посвящены изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов фолатного цикла с мужским бесплодием [25, 28, 31, 37, 38]. Фолиевая кислота участвует в синтезе ДНК, ее метилировании. Исследована связь между нарушением мейоза в ходе сперматогенеза и особенностями полиморфизмов генов фолатного обмена MTHFR (C677T, A1298C), MTRR (A66G) у мужчин со сниженной репродуктивной функцией. Доказана связь между генетически обусловленным нарушением процессов фолатного обмена и наличием численных хромосомных нарушений в мужских половых клетках [11].

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует об актуальности и целесообразности проведения медико-генетических исследований при мужском бесплодии [2, 7]. Литературные данные позволяют повысить информативность причин нарушения фертильности у мужчин, а также сократить группу так называемого идиопатического бесплодия у мужчин. Открытие новых ассоциаций полиморфных вариантов генов с мужской инфертильностью имеет два немаловажных аспекта. Во-первых, большинство исследований недостаточны в связи с недостаточностью объема выборки и этнической и фенотипической гетерогенностью. Во-вторых, исследование полиморфизма одного гена в контексте мужского бесплодия неэффективно. Значительные достижения в области молекулярно-генетических технологий открывают новые перспективные направления. Очевидно, эти исследования прольют дополнительный свет на генетическую архитектуру мужского бесплодия [16].

Список литературы

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере] – ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 554 с.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство [под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.

4. Гусейнова К.А., Шишиморова М.С. Нарушения репродуктивной функции у мужчин, связанные с аномалиями половых хромосом // Репродуктивная медицина. - 2014. - № 3-4 (20-21) - С. 56-59.
5. Манухин И.Б., Федорова Т.Н., Смирнова С.О., Кузнецова Е.М. // Проблемы репродукции. - 2012. - №2. - С. 42-45.
6. Мужское бесплодие [под ред. А.С. Акопян] Европейская ассоциация урологов, 2010. - 67 с.
7. Наследственные болезни: национальное руководство [под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева]. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 936 с.
8. Осадчук Л.В., Попова А.В., Клешёв М.А., Гуторова Н.В., Темников Н.Д., Еркович А.А., Осадчук А.В. // Проблемы репродукции. - 2011. - №2. - С. 79-83.
9. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. – Новосибирск, 2003. – 203 с.
10. Фесай О.А., Кравченко С.А., Тыркус М.Я., Макух Г.В., Зинченко В.М., Стрелко Г.В., Лившиц Л.А. // Цитология и генетика. - 2009. - №6. - С. 45-51.
11. Феськов А.М., Феськова И.А., Жилкова Е.С., Егунькова Е.В. // Проблемы репродукции. - 2013. - №1. - С. 70-72.
12. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Поляков А.В. Y-хромосома, AZF-микроделеции и идиопатическое бесплодие у мужчин // Проблемы репродукции. - 2001 - №5. - С. 47-58.
13. Черных В.Б. AZF делеции — частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований // Проблемы репродукции. - 2009. - №1. - С. 10-15.
14. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии // Вестник РАМН. - 2012. - №3. - С. 56-61.
15. Asadpor U., Totonchi M., Sabbaghian M. Hoseinifar H., Akhound MR., Zari Moradi Sh., Haratian K., Sadighi Gilani M.A., Gourabi H., Mohseni Meybodi A. // J Assist Reprod Genet. - 2013. - Vol. 30. - P. 923-931.
16. Aston K.I. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies // Andrology. - 2014. - Vol. 2, №3. - P. 315-21.
17. Ayalon I. Androgen receptor polymorphism in relation to medical conditions characterized by hyper/hypoandrogenism // Harefuah. - 2014. - Vol. 153, №6. - P. 334-7.
18. Chen H., Pu X.Y., Zhang R.P., A ZC. // J Assist Reprod Genet. - 2014. - Vol. 31, №10. - P. 1391-5.
19. De Vries J.W., M. J. Hoffer, S. Repping Hoovers J.M., Leschot N.J., van der Veen F. // Fertil. Steril. - 2002. - Vol.77. - P. 68-75.

20. Fang J., Wang S., Wang H., Zhang S., Su S., Song Z., Deng Y., Qian J., Gu J., Liu B., Cao J., Wang Z. // *Gene*. - 2014. - Vol. 535, №2. - P. 93-6.
21. Giagulli V.A., Carbone M.D., De Pergola G., Guastamacchia E., Resta F., Licchelli B., Sabbà C., Triggiani V. // *J Assist Reprod Genet*. - 2014. - Vol. 31, №6. - P. 689-97.
22. Ghorbel M., Baklouti-Gargouri S., Keskes R., Chakroun N., Sellami A., Fakhfakh F., Ammar-Keskes L. // *Gene*. - 2014. - Vol. 547, №2. - P. 191-4.
23. Joffe M. What has happened to human fertility? // *Human Reprod*. - 2010. - Vol. 25. - P. 295-307.
24. Kandaraki E., Chatzigeorgiou A., Livadas S. Palioura E., Economou F., Koutsilieris M., Palimeri S., Panidis D., Diamanti-Kandarakis E. // *Endocrinology*. - 2011. - Vol. 152. - P. 742-743.
25. Li S.S., Li J., Xiao Z., Ren A.G., Jin L. // *Genet Mol Res*. - 2014. - Vol. 13, №3. - P. 6367-74.
26. Li X., Pan J., Liu Q., Xiong E., Chen Z., Zhou Z., Su Y., Lu G. // *Mol Biol Rep*. - 2013. - Vol. 40, №3. - P. 2431-8.
27. McLachlan R.I., Wreford N.G., O'donnll L. The endocrine regulation of spermatogenesis: independent roles for testosterone and FSH // *J. Endocr*. - 1996. - Vol. 148 - P.1-9.
28. Mfady D.S., Sadiq M.F., Khabour O.F., Fararjeh A.S., Abu-Awad A., Khader Y. // *Gene*. - 2014. - Vol. 536, №1. - P. 40-4.
29. Mohammad Reza Safarinejad, Farid Dadkhah, Majid Ali Asgari, Seyed Yousef Hosseini, Ali Asgar Kolahi, Elham Iran-Pour // *Urol J*. - 2012. - Vol. 9, №3. - P. 541-8.
30. Mohammad Reza Safarinejad, Nayyer Shafiei, Shiva Safarinejad The association of glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with idiopathic male infertility // *J Hum Genet*. - 2010. - Vol. 55, №9. - P. 565-70.
31. Naqvi H., Hussain S.R., Ahmad M.K., Mahdi F., Jaiswar S.P., Shankhwar S.N., Mahdi A.A. // *Mol Biol Rep*. - 2014. - Vol. 41, №2. - P. 573-9.
32. Ribarski I., Lehavi O., Yogev L., Hauser R., Bar-ShiraMaymon B., Botchan A., Paz G., Yavetz H., Kleiman S.E. // *Human Reproduction*. - 2009. - Vol. 24, №2. - P. 477-484.
33. Sabouhi S., Salehi Z., Bahadori M.H., Mahdavi M. // *Andrologia*. - 2014 Jan 23.doi: 10.1111/and.12228.
34. Tang M., Wang S., Wang W., Cao Q., Qin C., Liu B., Li P., Zhang W. // *Gene*. - 2012. - Vol. 511, №2. - P. 218-23.
35. Thomas J., Ou L.T., All-Agely A. DDE remediation and degradation // *Rev. Environ Contam. Toxicol*. - 2008. - Vol. 194. - P. 55-69.
36. Tut T.G., Ghadessy F., Trifiro M.A. et al. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced transactivation, defective sperm production and male infertility // *J. Clin. End. Met*. - 1997. - 82. - P. 3777-3782.

37. Ucar V.B., Nami B., Acar H., Kılınç M. // *Andrologia*. - 2014 Jan 23. doi: 10.1111/and.12229.
38. Weiner A.S., Boyarskikh U.A., Voronina E.N., Tupikin A.E., Korolkova O.V., Morozov I.V., Filipenko M.L. // *Fertil Steril*. - 2014. - Vol. 101, №1. - P. 87-94.
39. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Churnosov M.I., Ataman A.V., Solodilova M.A., Polonikov A.V. // *Reprod Biomed Online*. - 2014. - Vol. 29, №3. - P. 362-9.
40. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Starodubova N.I., Churnosov M.I., Polonikov A.V. // *Reprod Sci*. - 2013. - Vol. 20, №11. - P. 1302-7.
41. Yufeng Qin, Minjian Chen, Wei Wu Bin Xu, Rong Tang, Xiaojiao Chen, Guizhen Du, Chuncheng Lu, John D. Meeker, Zuomin Zhou, Yankai Xia, Xinru Wang // *PLOS ONE*. - 2013. - Vol. 8, №3. - P. 1-7.

Рецензенты:

Викторова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа;

Корытина Г.Ф., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики человека ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, г. Уфа.