ГЕНЕТИЧЕСКОЕ АССОЦИАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА *G-105A* ГЕНА *SEPS1* ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Н.Г.Кульченко, Г.И.Мяндина, Альхеджой Хасан

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Почти 30 млн мужчин во всем мире являются бесплодными. Порядка 15–30% случаев тяжелых форм патоспермии у мужчин обусловлены генетическими факторами.

Цель исследования. Изучить влияние полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* на развитие патоспермии среди мужчин с бесплодием Московского региона.

Пациенты и методы. Было обследовано 138 мужчин. Все пациенты были поделены на 2 группы: первая ($n = 70$) – пациенты с патоспермией, вторая (контрольная) – фертильные мужчины ($n = 68$). Всем больным проводили клиническое обследование: анализ спермограммы, определение гормонального профиля, УЗИ органов мошонки. Мы проводили генетический анализ ДНК лейкоцитов периферической крови у пациентов обеих групп. Все образцы ДНК изучали на распределение полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* с использованием методов полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Все пациенты 1-й группы страдали тяжелой формой бесплодия. Из них у 26 (37,14%) пациентов была зафиксирована астенозооспермия, у 23 (32,85%) мужчин – тератозооспермия, у 21 (30,0%) – азооспермия. Клинические исследования пациентов 1-й группы не выявили каких-либо грубых отклонений от нормы, поэтому было зафиксировано идиопатическое бесплодие. Исследования распределения полиморфизма гена *SEPS1* показали, что среди пациентов с патоспермией носители аллеля *-105A* (генотипы GA+AA) встречаются почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе фертильных мужчин (48,57% и 27,94% соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. Полиморфизм *G-105A* гена *SEPS1* может быть использован для скрининга бесплодия у мужчин.

Ключевые слова:

мужское бесплодие, генетические факторы, ген *SEPS1*, полиморфизм *G-105A*

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Хасан. Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* при мужском бесплодии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 65-71. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-7

Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

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

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

ASSOCIATION-GENETIC STUDY OF POLYMORPHISM *G-105A SEPS1* GENE IN MALE INFERTILITY

N.G.Kul'chenko, G.I.Myandina, Alhedjoj Hasan

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

About 30 million men in the world are infertile. Genetic factors are the cause of 15-30% of cases of pathospermia.

Purpose. To study the influence of polymorphism *G-105A* (rs28665122) of *SEPS1* gene on the development of pathospermia among men with infertility in Moscow region.

Patients and methods. There were examined 138 men. All patients were divided on 2 groups: the first ($n = 70$) – patients with pathospermia, the second (control) – fertile men ($n = 68$). All patients underwent clinical examination: analysis of spermograms, determination of hormonal profile, ultrasound of scrotum organs. We performed a genetic analysis of peripheral blood leukocyte DNA in patients of both groups. All DNA samples were studied for the presence of polymorphism *G-105A* (rs28665122) *SEPS1* gene using polymerase chain reaction methods and the analysis of restriction fragments length polymorphism (PCR-RFLP).

Results. All patients of the first group suffered from severe infertility. Of these, 26 (37.14%) men had asthenozoospermia, 23 (32.85%) men with teratozoospermia, 21 (30.0%) - azoospermia. A clinical study of patients of the first group did not reveal any serious deviations from the norm, so we were installed they idiopathic infertility. Our study of gene polymorphism *SEPS1* showed that patients with pathospermia have allele -105A (genotypes GA+AA) a twice as often as in the control group of fertile men (48.57% и 27.94%, respectively, $p < 0.001$).

Conclusion. Polymorphism *G-105A SEPS1* gene may be used for screening of infertility in men.

Keywords:

male infertility, genetic factor, gene *SEPS1*, *G-105A* polymorphism

For citation

Kul'chenko N.G., Myandina G.I., Alhedjoj Hasan. Association-genetic study of polymorphism *G-105A SEPS1* gene in male infertility. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 65-71. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-7

For correspondence

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Information about funding. The publication was prepared with support of the "RUDN University Program 5-100".

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 20.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

Отсутствие детей в браке встречается приблизительно у 15% супружеских пар [1–4]. По данным Agarwal A. et al., почти 30 млн мужчин во всем мире являются бесплодными, причем самое большое их количество зарегистрировано в Центральной и Восточной Европе (8–12%) [4]. Бесплодие у мужчин в 40–50% случаев может быть связано с нарушениями количественных и/или качественных показателей эякулята [5–7]. Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о значимости генетических факторов в развитии и функции мужской репродуктивной системы [5, 7, 8]. Регуляция сперматогенеза контролируется генетически [9, 10]. Более 2000 генов человека вовлечены процессы регуляции гормонального гомеостаза, деления и формирования половых клеток [5, 6, 7, 11]. У инфертильных пациентов генетический фактор бесплодия регистрируется в 15–30% случаев [11, 12]. По мнению российских исследователей, тяжелые формы патоспермии почти в 30% случаев обусловлены генетическими факторами [7, 9]. В настоящее время наиболее изученными генетическими нарушениями у мужчин являются [7, 8, 9, 13]:

- аномалии в общем наборе хромосом у мужчины, например синдром Клайнфельтера (наличие лишней X хромосомы в кариотипе больного);
- делеция Y-хромосомы, захватывающая локус AZF (Azoospermia factor region);
- мутации гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза;
- делеция гена SRY (Sex-determining RegionY), который расположен в коротком плече Y-хромосомы (Yp11.3). При мутации в указанном гене фенотип будет женским при мужском кариотипе 46 XY (синдром Свайера);
- изменение структуры ДНК (фрагментация) – наличие одноцепочечных и двухцепочечных разрывов ДНК, неправильная упаковка хроматина и др.

Анализ степени изученности проблемы бесплодия у мужчин показывает недостаточный уровень исследований генетических причин нарушений сперматогенеза, приводящих к различным формам патоспермии и, как следствие, к бесплодию. В частности, на сегодняшний день имеются данные о влиянии воспалительных процессов на развитие

ряда патологических состояний, в том числе и нарушения репродуктивной функции. Согласно современным данным, порядка 25 генов кодируют синтез селеноцистеинсодержащих белков – селенопротеинов, которые вовлечены в многочисленные внутриклеточные процессы, включая регуляцию окислительно-восстановительного гомеостаза клеток [12, 14]. Селенопротеин S относится к группе мембранных протеинов, которые контролируют стрессовый ответ на активацию воспалительного каскада в эндоплазматическом ретикулуме, и защищает функциональную целостность эндоплазматической сети от разрушающих воздействий окислительного стресса [14]. 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 [15], а также риском развития онкологических и аутоиммунных заболеваний среди населения некоторых азиатских и европейских популяций [5, 8]. Например, данные, полученные при изучении роли полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* и риска развития аутоиммунного заболевания в Португалии, показали, что частота носителей аллеля-105 A в группе пациентов статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, и составляет 46,2% и 28,1% соответственно ($p < 0,001$) [16].

В работе Wang Y. et al. была отмечена связь между полиморфизмом *G-105A* гена селенопротеина *SEPS1* и риском развития преждевременных родов [15]. Авторы ретроспективно проанализировали связь полиморфизма *G-105A SEPS1* у женщин с детьми, рожденными на разных сроках гестации ($n = 569$): менее 28 нед, менее 32 нед и 33–36 нед беременности. Исследователи зафиксировали, что носители аллеля A гена *SEPS1* встречаются в 36,0%, 18,6% и 16,2% случаях соответственно ($p < 0,001$). Исследователи полагают, что полиморфизм *G-105A* гена *SEPS1* вызывает увеличение продукции цитокинов, участвующих в воспалительных реакциях, оказывающих повреждающее действие на клетки [15]. Поскольку сперматогенез является комплексным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют продукты множества генов, ответственных за определенные клеточные процессы, представляется весьма актуальным изучение ассоциации полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* с развитием патоспермии.

Цель исследования: изучить влияние полиморфизма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* на развитие патоспермии среди мужчин с бесплодием Московского региона.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 70 пациентов с жалобами на отсутствие беременности у супруги. Группу сравнения составили 68 фертильных мужчин, имеющих одного и более детей. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 50 лет, установленный факт бесплодия без применения контрацепции супругой, отсутствие женского фактора бесплодия у партнерши, отсутствие в анамнезе двусторонних поражений яичек, отсутствие обструкции семявыносящих протоков.

Все пациенты проходили предварительное клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, обследование объективного и урологического статуса, анализ спермограммы (ВОЗ, 2010), исследование гормонального профиля, определение кариотипа и наличия делеций AZF-региона Y-хромосомы, мутации гена *CFTR*.

УЗИ предстательной железы и органов мошонки выполняли по стандартной методике на аппарате «VolusonE 8» GE с конвексным датчиком частотой 2,5–6,0 МГц и линейным датчиком с частотой 5,5–7,5 МГц [17].

Для генетического анализа выделяли геномную ДНК из лейкоцитов периферической крови наборами «ДНК-экспресс-кровь» производства «Синтол». Все образцы ДНК изучали на наличие полимор-

физма *G-105A* (rs28665122) гена *SEPS1* с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для ПЦР-анализа с целью выявления участка, содержащего полиморфизм *G-105A* гена *SEPS1*, использовали амплификатор «Терцик» (ДНК-технологии). Гомозиготам GG соответствует фрагмент ДНК 370 н.п., гомозиготам AA – фрагменты 233 и 137 н.п. Гетерозиготы AG имеют все три фрагмента.

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц Excel и программы Statistica 6.0. При этом проводили сравнение средних значений показателей в ходе однофакторного дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов 1-й группы составил 30 ± 2 лет, средний возраст мужчин группы контроля – 29 ± 4 года ($p > 0,05$).

Все пациенты 1-й группы страдали тяжелой формой бесплодия. Из них у 26 (37,14%) человек была зафиксирована астенозооспермия (прогрессивно-подвижные сперматозоиды – $11,5 \pm 9,7\%$), у 23 (32,85%) мужчин – тератозооспермия (патологические формы сперматозоидов – $97 \pm 2,3\%$), у 21 (30,0%) – азооспермия.

Объем эякулята у пациентов 1-й группы был $3,4 \pm 1,2$ мл, 2-й – $4,6 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). Агглютинации и агрегации сперматозоидов в обеих группах не было выявлено.

Сравнение пациентов по основным параметрам спермограммы представлено на рисунке 1.

Рис. 1. Сравнение пациентов по основным параметрам спермограммы 1-й и 2-й групп наблюдения.

Fig. 1. Comparison of patients according to the main parameters of the spermogram of the first and second observation groups.

Результаты клинического исследования (биохимический анализ крови, гормоны сыворотки крови, анализ секрета простаты и т.д.) пациентов обеих групп не выявили каких-либо грубых отклонений от нормы. Генетические исследования показали, что все пациенты обеих групп имели нормальный мужской кариотип 46,XY. Среди пациентов не было выявлено AZF делеций и мутаций гена CFTR. Инструментальные методы исследования (УЗИ) у мужчин обеих групп отклонений в структуре и кровоснабжения яичка не выявили ($p > 0,05$). Всем пациентам первой группы исследования был установлен клинический диагноз – идиопатическое бесплодие.

Согласно базе данных <http://browser:1000genomes.org/index.html>, частоты аллелей G-105A (rs28665122) гена SEPS1 составляют для Европы 0,86–0,14. В европейских популяциях частота аллеля -105A варьирует от 13,4% до 14,0%. В наших исследованиях частота аллеля -105A в группе фертильных мужчин составляет 14,7%, что согласуется с частотой этого аллеля в Европе. Распределения генотипов GG, GA и AA в контрольной группе фертильных мужчин составляют 72,05% (95% ДИ 42,1–86,4), 26,47% (95% ДИ 21,4–49,4) и 1,4% (95% ДИ 0,06–10,2) и соответствуют равновесию Харди–Вайнберга. Наблюдаемые и ожидаемые частоты распределения полиморфизма G-105A гена SEPS1 в группе фертильных мужчин Московского региона не отличаются от среднепопуляционных для европейских популяций ($p = 0,85$).

Распределение частот генотипов гена и аллелей гена SEPS1 среди пациентов с бесплодием и фертильных мужчин Московского региона представлено в таблице 1.

В группе мужчин с патоспермией аллельное распределение полиморфизма G-105A гена SEPS1 статистически значимо отличалось от распределения генотипов в группе фертильных мужчин ($p < 0,001$). Генотип GG выявлен у 36 пациентов с патоспермией, что составило 51,42 (95% ДИ 42,4–72,2), генотип GA выявлен у 32 пациентов, то есть 45,7% (95% ДИ 27,8–68,7), генотип AA – у двух пациентов, что составило 2,8% (95% ДИ 0,08–9,2). Частота носителей аллеля -105A в группе мужчин с патоспермией (генотипы GA + AA) выявлена у 34 пациентов и составила 48,57% (95% ДИ 27,8–64,7), а в группе фертильных мужчин – у 19 человек, то есть 27,94% (95% ДИ 22,1–49,4). В группе мужчин с патоспермией статистически достоверно повышается частота носителей аллеля -105A гена SEPS1 по сравнению с частотой носителей в группе фертильных мужчин ($p < 0,001$). Среди пациентов с бесплодием частота минорного аллеля -105A гена SEPS1 статистически достоверно выше, чем в группе здоровых мужчин ($p < 0,005$), и составила 25,72%.

При оценке шансов развития бесплодия установлено, что у пациентов с генотипом GA шанс развития патоспермии в 2,4 раза (95% ДИ 1,44–4,09) выше, чем у носителей генотипа GG.

Изучение молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе сперматогенеза, является актуальным направлением современной медицины в решении вопроса о причинах идиопатического бесплодия у мужчин. Этиологию мужского бесплодия нельзя объяснить наличием аллельных вариантов в отдельных локусах. Комплексный и многоэтапный процесс сперматогенеза контролируется множеством генов,

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей гена SEPS1 среди пациентов с бесплодием и фертильных мужчин Московского региона
Table 1. The frequencies of genotypes and alleles of the gene SEPS1 among patients with infertility and fertile men of the Moscow region

Полиморфизм SEPS1 G-105A генотип	Инфертильные мужчины, абс. (%)	Фертильные мужчины, абс. (%)	χ^2	p
GG	36 (51,42)	49 (72,05)	14,33	$p < 0,001$
GA	32 (45,71)	18 (26,47)		
AA	2 (2,8)	1 (1,4)		
Носители (генотипы GA+AA)	34 (48,57)	19 (27,94)	15,28	$p < 0,001$
Частота аллеля -105A	25,72	14,7	9,667	$p < 0,005$
Частота аллеля -105G	74,28	85,3		

следовательно, полиморфизмы многих генов становятся одним из ключевых факторов, способных определять нормальное течение сперматогенеза и качество спермы. Генетические вариации в генах, кодирующих селенопротеины, могут приводить к снижению или нарушению регуляции внутриклеточной ферментативной активности, нарушать детоксикацию активных форм кислорода и, как следствие, способствовать повышению уровня цитокинов, которые вызывают повреждение клеток сперматогенеза. Для изучения других генетических факторов, влияющих на развитие идиопатического мужского бесплодия, необходимы комплексные многоцентровые исследования ассоциаций аллельных полиморфизмов многих генов, способных объяснить весь многоступенчатый характер нарушения процессов сперматогенеза. Несомненно, идиопатическое бесплодие у мужчин является результатом целой серии генетических изменений, и дальнейшие исследования должны выявить ключевые события для объяснения клинических особенностей этого процесса.

Таким образом, мужской фактор бесплодия тесно связано с общебиологической проблемой механизма генетического контроля и регуляции сперматогенеза. Данные нашего исследования демонстрируют прямую связь полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* с риском развития патоспермии у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что носительство аллеля -105A гена *SEPS1* ассоциируется с развитием патоспермии и, как следствие, идиопатического бесплодия у мужчин Московского региона.

В настоящее время перспективой дальнейшей разработки темы является изучение особенностей влияния полиморфизма *G-105A* гена *SEPS1* на развитие патоспермии на большем количестве пациентов.

Список литературы

1. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Симаков В.В. Антиоксидантная терапия при подготовке мужчины к методам вспомогательных репродуктивных технологий. Эффективная фармакотерапия. 2015;49:14-22.
2. Чалый М.Е., Ахведиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология. 2016;S1:2-17.
3. Каприн А.Д., Круглов Д.П., Костин А.А., Семин А.В. Инфекционные аспекты бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2009;2:101-102.
4. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 2015 Apr 26;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
5. Aston KI. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. Andrology. 2014 May;2(3):315-21. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x
6. Круглов Д.П., Костин А.А., Каприн А.Д., Семин А.В. Социальные аспекты идиопатического бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2009;2:171-3.
7. Божedomов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология. 2016;S1:28-34.
8. Braham S, Elghezal H, Ghedir H, Landolsi H, Amara A. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms. Urology. 2011 Dec;78(6):1313-9. DOI: 10.1016/j.urol.2011.08.064
9. Курило Л.Ф. Хромосомные заболевания органов половой системы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015;1(13):48-59.
10. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction

- of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3532-42. DOI: 10.1210/jc.2012-2400.
11. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: Role of genetic background. Reprod Biomed Online. 2007 Jun;14(6):734-45.
12. Mao H, Cui R, Wang X. Association analysis of selenoprotein S polymorphisms in Chinese Han with susceptibility to gastric cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):10993-9.
13. Виноградов И.В., Виноградова Л.М., Базанов П.А., Юткин Е.В. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Проблемы репродукции. 2014;3:62-72.
14. Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopoulou N, Pagnon J, Feng HC, et al. Activation of the selenoprotein *SEPS1* gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. Cytokine. 2006;33(5):246-51. DOI: 10.1016/j.cyt.2006.02.005
15. Wang Y, Yang X, Zheng Y, Wu ZH, Zhang XA, Li QP, et al. The *SEPS1 G-105A* polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. PLoS One. 2013 Jun 11;8(6):e65657. DOI: 10.1371/journal.pone.0065657
16. Santos LR, Duraes C, Mendes A, Prazeres H, Avelos MI, Moreira CS. A polymorphism in the promoter region of selenoprotein S gene (*SEPS1*) contributes to Hashimoto's thyroid susceptibility. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):E719-23. DOI: 10.1210/jc.2013-3539.
17. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 544 с.

References

1. Yefremov YeA, Kasatonova YeV, Melnik YaI, Simakov VV. Antioxidant Therapy during Preparing Men for Applying of Assisted Reproductive Technologies. Effective Pharmacotherapy. 2015;49:14-22. (In Russian).
2. Chalyi ME, Akhvlediani ND, Kharchilava RR. Male infertility. Urology. 2016;S1:2-17. (In Russian).
3. Kaprin AD, Kruglov DP, Kostin AA, Semin AV. Infektsionnye aspekty besplodiya. Andrology and Genital Surgery. 2009;2: 101-102. (In Russian).
4. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 2015 Apr 26;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
5. Aston KI. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. Andrology. 2014 May;2(3):315-21. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x
6. Kruglov DP, Kostin AA, Kaprin AD, Semin AV. Sotsial'nye aspekty idiopaticheskogo besplodiya. Andrology and Genital Surgery. 2009;2:171-3. (In Russian).
7. Bozhedomov VA. The male factor in childless marriage – problemsolving strategies. Urology. 2016;S1:28-34. (In Russian).
8. Brahem S, Elghezal H, Ghedir H, Landolsi H, Amara A. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms. Urology. 2011 Dec;78(6):1313-9. DOI: 10.1016/j.urol.2011.08.064
9. Kurilo LF. Chromosomal diseases of the reproductive organs. Клиническая и экспериментальная морф The Journal Of Clinical And Experimental Morphology. 2015;1(13):48-59. (In Russian).
10. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3532-42. DOI: 10.1210/jc.2012-2400.
11. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: Role of genetic background. Reprod Biomed Online. 2007 Jun;14(6):734-45.
12. Mao H, Cui R, Wang X. Association analysis of selenoprotein S polymorphisms in Chinese Han with susceptibility to gastric cancer. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):10993-9.
13. Vinogradov IV, Vinogradova LM, Bazanov PA, Iutkin EV. Treatment of male infertility due to sperm DNA fragmentation. Problemy reproduktiv (Russian Journal of Human Reproduction). 2014;3:62-72. (In Russian).
14. Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopolous N, Pagnon J, Feng HC, et al. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. Cytokine. 2006;33(5):246-51. DOI: 10.1016/j.cyt.2006.02.005
15. Wang Y, Yang X, Zheng Y, Wu ZH, Zhang XA, Li QP, et al. The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. PLoS One. 2013 Jun 11;8(6):e65657. DOI: 10.1371/journal.pone.0065657
16. Santos LR, Duraes C, Mendes A, Prazeres H, Avelos MI, Moreira CS. A polymorphism in the promoter region of selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroid susceptibility. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):E719-23. DOI: 10.1210/jc.2013-3539.
17. Gromov AI, Builov VM. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii [Radiation diagnostics and therapy in urology]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2011, 544 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Мяндина Галина Ивановна, д.б.н., профессор кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Альхеджой Хасан, аспирант кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Information about authors:

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Galina I. Myandina, PhD, DSc in Biology, professor, department of biology and general genetics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Alhedjoj Hasan, post-graduate student, department of biology and general genetics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)