

УДК 616.69-008.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-60-63



Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, как новый показатель фертильности эякулята

Д.Ю. Соснин¹, К.Р. Галькович²¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия² Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения, Пермь, Россия

Цель. Определение маркерной функции показателя концентрации белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в семенной плазме (СП) для оценки фертильности эякулята, используемого при лечении бесплодия в супружеских парах с применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). **Материалы и методы.** Исследованы образцы спермы 96 мужчин репродуктивного возраста: основная группа ($n = 63$) – пациенты со снижением концентрации и/или общего содержания сперматозоидов в эякуляте, группа сравнения ($n = 33$) – мужчины с нормальными показателями концентрации и количества сперматозоидов в эякуляте. Содержание БСЖК в СП определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Белок, связывающий жирные кислоты, – ИФА – БЕСТ» (А-9102, ООО «Вектор-Бест», Россия). Для определения информативности использования концентрации БСЖК в СП в качестве критерия фертильности эякулята мужчин основной группы выявляли предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов ЭКО путем вычисления диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической эффективности (ДЭ). **Результаты.** Содержание БСЖК в СП составило $1,29 \pm 0,24$ нг/мл, медиана и интерквартильный диапазон $1,23 [1,13–1,35]$ нг/мл, варьировало от 1,08 до 2,79 нг/мл. Установлены статистически значимые межгрупповые различия (критерий Манна – Уитни $U = 79,00$; $p = 0,000016$), слабая корреляционная взаимосвязь уровня БСЖК с концентрацией сперматозоидов ($R = 0,578008$) и их количеством в эякуляте ($R = 0,583599$). ДЧ теста по определению БСЖК в СП мужчин основной группы составила 81,82%, ДС – 78,95%, ДЭ – 80,95%. **Заключение.** БСЖК семенной плазмы может выступать в роли маркера нарушений сперматогенеза. Исследование данного протеина в эякуляте обеспечивает точность прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, БСЖК, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, эякулят, семенная плазма, олигоастенозооспермия

Поступила в редакцию: 21.04.23. Получена после доработки: 24.04.23, 27.04.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, как новый показатель фертильности эякулята. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:60–63. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-60-63

Для корреспонденции: Галькович Константин Романович – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Пермского института повышения квалификации работников здравоохранения (614095, г. Пермь, проспект Декабристов, 2); ORCID: 0000-0001-9039-7117; тел.: +7 (982) 256-15-90; e-mail: kr20211@yandex.ru

Concentration of fatty acid binding protein as a new indicator of ejaculate fertility

D.Yu. Sosnin¹, K.R. Galkovich²¹ Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ² Perm Institute of Medical Workers Advanced Training, Perm, Russia

Objective. To determine the marker function of fatty acid binding protein (FABP) concentration in seminal plasma (SP) in order to assess ejaculate fertility used in *in vitro* fertilization (IVF) treatment of infertility in couples. **Materials and methods.** The study involved semen samples of 96 men of reproductive age: the study group ($n=63$) – patients with a decrease in concentration and/or total content of spermatozoa in ejaculate, the comparison group ($n=33$) – men with normal concentration and number of spermatozoa in ejaculate. The content of FABP in SP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the test system “FABP – ELISA – BEST” (A-9102, Vector-Best, Russia). In order to determine the informative value of using the concentration of FABP in SP as a criterion of ejaculate fertility of men of the study group, the predictive value of positive and negative IVF results was determined by calculating the diagnostic sensitivity, specificity and efficiency. **Results.** The content of FABP in SP accounted for 1.29 ± 0.24 ng/mL, the median and interquartile range comprised $1.23 [1.13–1.35]$ ng/mL, ranging from 1.08 to 2.79 ng/mL. The study revealed statistically significant intergroup differences (Mann-Whitney test $U=79.00$; $p=0.000016$), a weak correlation between the level of FABP and the concentration of spermatozoa ($R=0.578008$) and their number in ejaculate ($R=0.583599$). The diagnostic sensitivity of the test for FABP in SP of the men of the study group accounted for 81.82%, specificity – 78.95%, efficiency – 80.95%. **Conclusion.** Seminal plasma FABP can act as a marker of spermatogenesis disorders. The study of this protein in ejaculate provides the accuracy of predicting the outcome of *in vitro* fertilization.

Keywords: fatty acid binding protein, FABP, *in vitro* fertilization, IVF, ejaculate, seminal plasma, oligoasthenozoospermia

Received 21 April 2023; 24, 27 April 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Concentration of fatty acid binding protein as a new indicator of ejaculate fertility. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:60–63. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-60-63

Corresponding author: Konstantin R. Gal'kovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, ANO DPO «Perm Institute of Medical Workers Advanced Training» (2, Dekabristov Avenue, Perm, 61409); ORCID: 0000-0001-9039-7117; phone: +7 (982) 256-15-90; e-mail: kr20211@yandex.ru

Прогноз наступления беременности при лечении бесплодия в супружеской паре методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1–5], наличие или отсутствие патологии при развитии плода напрямую зависит от показателей здоровья женщины и качества спермы партнера [6, 7]. Если в отношении участвующих в экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) женщин проводятся отдельные исследования по прогнозированию исходов [3, 4], то в отношении мужчин встречаются лишь единичные работы по данной проблеме [2, 5, 8].

Одним из компонентов семенной плазмы (СП), изменение концентрации которого косвенно может указывать на нарушение сперматогенеза, является белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК) [9–13]. Данный протеин определяется в крови, ликворе, моче, эякуляте [9–11, 13]. Представляется интересным рассмотреть показатель концентрации БСЖК в качестве критерия выявления инфертильности спермы, в том числе для определения результативности ЭКО.

Цель исследования – определение маркерной функции показателя концентрации БСЖК в семенной плазме для оценки фертильности эякулята, используемого при лечении бесплодия в супружеских парах с применением ВРТ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 96 мужчин возраста $32,1 \pm 7,8$ года, проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации ВОЗ, и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Эякулят оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. СП отделяли центрифугированием образцов при 3000 об/мин. Концентрацию БСЖК в СП определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы

«Белок, связывающий жирные кислоты, – ИФА – БЕСТ» (А-9102; ООО «Вектор-Бест», Россия).

В основную группу ($n = 63$) вошли мужчины из супружеских пар, которые проходили лечение по поводу бесплодия с применением ЭКО: их сперма характеризовалась уменьшением концентрации сперматозоидов и/или их общего содержания [6]. Группа сравнения ($n = 33$) была представлена обследованными с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов в эякуляте [6] (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) Спирмена.

У мужчин основной группы для определения информативности использования концентрации БСЖК в СП в качестве критерия фертильности эякулята выявляли предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов ЭКО путем вычисления диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической эффективности (ДЭ) [14].

Для прогнозирования инфертильности эякулята было выбрано следующее значение точки разделения: при значении концентрации БСЖК от 0 до 0,95 нг/мл прогнозировали инфертильность эякулята, то есть возможный неблагоприятный исход ЭКО, при значении более 0,95 нг/мл эякулят рассматривали как фертильный, прогнозируя благоприятный исход ЭКО. Если после проведенного лечения у партнерши наступила беременность, а перед проведением ЭКО у партнера регистрировался уровень БСЖК выше указанного значения, результат оценивался как истинно положительный (ИП) [14]; если при исходе лечения с применением ВРТ, также закончившимся беременностью, концентрация БСЖК в эякуляте мужчины была ниже 0,95 нг/мл, результат оценивался как ложноположительный (ЛП).

Результаты тестов ниже значения концентрации БСЖК 0,95 нг/мл в СП эякулята в группе мужчин,

Таблица 1

Характеристика образцов эякулята обследованных

Показатель	Основная группа $n = 63$	Группа сравнения $n = 33$	p^* (<i>U</i> -критерий Манна – Уитни)
Объем эякулята, мл	$4,5 \pm 0,9$ 4,5 [3,9; 5,3] 2,9–6,4	$4,9 \pm 1,0$ 4,9 [4,2; 5,6] 3,1–7,2	0,059301 (247,0000)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$7,45 \pm 3,47$ 6,84 [4,70; 10,04] 2,10–14,44	$58,43 \pm 23,21$ 51,10 [44,60; 74,50] 17,10–97,60	0,000000 (0,00)
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	$28,59 \pm 18,59$ 23,94 [15,06; 35,64] 3,15–85,19	$282,39 \pm 115,27$ 287,70 [182,78; 355,32] 80,37–523,60	0,000000 (2,00)

Примечание: * – здесь и в табл. 2: в числителе $M \pm SD$, в знаменателе Ме (25–75%), под дробью минимальное и максимальное значение.

у партнерши которых после ЭКО беременность не наступила, оценивали как истинно отрицательные (ИО). Результаты тестов ниже указанного уровня БСЖК в группе мужчин, у партнерши которых после ЭКО беременность наступила, оценивали как ложноотрицательные (ЛО) [14]. Диагностическую чувствительность (ДЧ) рассчитывали как отношение количества мужчин, концентрация БСЖК в эякуляте у которых была больше 0,95 нг/мл и после ЭКО была зарегистрирована беременность у партнерши, к общему числу мужчин, у партнерш которых наступила беременность после лечения – $ДЧ = ИП / (ИП + ЛО)$ [14]. Диагностическую специфичность (ДС) – как отношение количества мужчин, концентрация БСЖК в эякуляте у которых была менее 0,95 нг/мл и факт беременности у партнерши в паре не был зарегистрирован после ЭКО, к общему числу мужчин, у партнерш которых наступила беременность после лечения: $ДС = ИО / (ИО + ЛП)$. Диагностическую эффективность (ДЭ) как отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов рассчитывали как отношение количества мужчин, содержание БСЖК в эякуляте которых было больше 0,95 нг/мл больных, к общему количеству мужчин, включенных в исследование: $ДЭ = ИО + ИП / (ИО + ИП + ЛП + ЛО)$ [14].

Результаты исследования
Среднее содержание БСЖК в СП составило 1,29 ± 0,24 нг/мл, медиана и интерквартильный диапазон 1,23 [1,13–1,35] нг/мл, варьировало от 1,03 до 2,79 нг/мл (табл. 2).
Установлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,000016$) (табл. 2). Содержание БСЖК в СП не коррелировало с объемом эякулята ($R = 0,158855$), отмечена слабая корреляционная

взаимосвязь уровня БСЖК с концентрацией сперматозоидов ($R = 0,578008$) и их количеством в эякуляте ($R = 0,583599$).

При определении информативности показателя концентрации БСЖК в СП в качестве критерия фертильности эякулята для мужчин основной группы определяли количество ИП, ИО, ЛП и ЛО [14] исходов ЭКО (табл. 3).

Наибольшее число было представлено ИП результатами (57,14%), остальные по численности были меньше и составили 23,80% ИО, 12,69% ЛО и 6,35% ЛП.

Обсуждение полученных данных
По нашему предположению, высказанному ранее [10], одним из способов продвижения молекул БСЖК в эякулят является их секреция добавочными половыми железами мужчины, поэтому более высокая концентрация данного белка в сперме у лиц с высоким содержанием сперматозоидов обусловлена большей интенсивностью сперматогенеза. Уменьшенное содержание БСЖК в эякуляте пациентов основной группы, возможно, связано с низкой скоростью продукции сперматозоидов и может расцениваться как неблагоприятный фактор [10]. Кроме этого, молекулы указанного протеина могут попадать в сперму из кровеносного русла по градиенту концентрации.
Достаточно высокие показатели ДЧ (81,82%), ДС (78,95%), ДЭ (80,95%) тестов, характеризующих исходы ЭКО, по нашему мнению, позволяют использовать показатель концентрации БСЖК в СП для косвенной оценки качества сперматозоидов в эякуляте (патент № 2776977) [15]. Внедрение в практику указанного критерия определения качества сперматозоидов может улучшить результат лечения бесплодия в супружеской паре с применением ЭКО [10, 15].

Таблица 2

Концентрация БСЖК в семенной плазме эякулята обследованных, нг/мл			
	Основная группа	Группа сравнения	p^* (U -критерий Манна – Уитни)
Концентрация БСЖК, нг/мл	$1,22 \pm 0,09$ 1,2 [1,16; 1,25] 1,08–1,42	$1,47 \pm 0,33$ 1,37 [1,28; 1,59] 1,13–2,79	0,000016 (79,00)

Таблица 3

Количество исходов ЭКО в соответствии со значением точки разделения	
	Количество исходов ЭКО
Истинно положительные (ИП)	36
Ложноположительные (ЛП)	4
Истинно отрицательные (ИО)	15
Ложноотрицательные (ЛО)	8
Диагностическая чувствительность (%)	81,82
Диагностическая специфичность (%)	78,95
Диагностическая эффективность (%)	80,95

Заключение

Таким образом, БСЖК в СП может выступать в роли маркера нарушений сперматогенеза. Исследование данного протеина в эякуляте повышает достоверность выявления мужского фактора бесплодия на доклинических стадиях, что может иметь практическое значение – обеспечить точность прогнозирования исходов ЭКО.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ, McBain J, Rombauts L, Amor DJ, Saffery R, McLachlan RI. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2022;117(4):727–37. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.026
2. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Полозов В.В., Наумов Н.П., Гасанов Н.Г. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018;19(2):82–7. [Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY, Polozov VV, Naumov NP, Gasanov NG. Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes. *Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(2):82–7 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87
3. Боташева Т.Л., Тянь Ю.А., Линде В.А., Кузьмин А.В., Авруцкая В.В., Фролов А.А., Черноситов А. В. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ. Патент на изобретение № 2581027 от 10.04.2016. [Botasheva TL, Tjan JuA, Linde VA, Kuzmin AV, Avrutskaia VV, Frolov AA, Chernositov AV. Method for prediction of clinical outcomes of EF and ET programs. Patent for the invention No. 2581027 dated 10.04.2016 (In Russ.)].
4. Кончакова Е.А., Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Добриев Х.Я. Влияние оппортунистических инфекций на эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным типом бесплодия. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(1):18–25. [Konchakova EA, Avdeeva MG, Konchakova AA, Dobriev HY. Influence of opportunistic infections on in-vitro fertilization efficiency in women with various types of infertility. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(1):18–25 (In Russ.)]. doi: 10.17816/EID35182
5. Филатов М.В., Воробьева О.А., Семенова Е.В., Леонтьева О.А. Способ диагностики мужского бесплодия. Патент на изобретение № 2118822 от 1998.09.10. [Filatov MV, Vorobeva OA, Semenova EV, Leonteva OA. Method of the male sterility diagnosis. Patent for invention No. 2118822 dated 10.09.1998 (In Russ.)].
6. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021, 276 pp.
7. Бржозовский А.Г., Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Чаговец В.В., Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Тамбиев А.Х., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Бицоев Т.Б., Франкевич В.Е. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(3):18–24. [Brzhozovskiy AG, Starodubtseva NL, Bugrova AE, Kononihin AS, Chagovets VV, Shatylo TV, Gamidov SI, Tambiyev AK, Popova AY, Gasanov NG, Bitsoyev TB, Frankevich VE. Prognostic capabilities of proteomic analysis of seminal plasma in males with azoospermia. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(3):18–24 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-18-24
8. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б., Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. Диагностический цитокиновый маркер бесплодия мужчин – интерлейкин 4. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(3):151–7. [Bukharin OV, Kuzmin MD, Perunova NB, Nikiforov IA, Chainikova IN, Ivanova EV. Diagnostic cytokine marker of male infertility – interleukin 4. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2022;67(3):151–7 (In Russ.)]. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-3-151-157
9. Jamshidi J, Pouresmaeli F, Darvish H, Omrani D, Azargashb E, Sadeghi MR, Lakpour N. FABP9 Mutations are not detected in cases of infertility due to sperm morphological defects in Iranian men. *Int J Fertil Steril*. 2014;7(4):275–80.
10. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Зубарева Н.А., Кривцов А.В., Поздин Н.В. Белок, связывающий жирные кислоты, в сыроворотке крови и сперме. *Урология*. 2019;3:95–100. [Sosnin DY, Gal'kovich KR, Zubareva NA, Krivcov AV, Pozdin NV. Fatty acid-binding protein in the serum and sperm. *Urologia*. 2019;3:95–100 (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology.2019.3.95-100
11. Menevse E, Sevinc R, Dursunoglu D, Akdam N, Korucu EN. How does seminal plasma fatty-acid binding protein-9 level change in infertile males? *Physiol Int*. 2020;107(3):419–30. doi: 10.1556/2060.2020.00035
12. Liu RZ, Li X, Godbout R. A novel fatty acid-binding protein (FABP) gene resulting from tandem gene duplication in mammals: transcription in rat retina and testis. *Genomics*. 2008;92(6):436–45. doi: 10.1016/j.ygeno.2008.08.003
13. Jönsson GG, Marklund N, Blennow K, Zetterberg H, Wanhainen A, Lindström D, Eriksson J, Mani K. Dynamics of Selected Biomarkers in Cerebrospinal Fluid During Complex Endovascular Aortic Repair – A Pilot Study. *Ann Vasc Surg*. 2022;78:141–51. doi: 10.1016/j.avsg.2021.04.034
14. Мошкин А.В. Чувствительность и специфичность как клинические индикаторы качества лабораторных исследований. *Лабораторная служба*. 2020;9(4):5–6. [Moshkin AV. Sensitivity and specificity as clinical indicators of laboratory quality. *Laboratory Service*. 2020;9(4):5–6 (In Russ.)]. doi:10.17116/labs202090415
15. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Способ прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения. Патент на изобретение № 2776977 от 29.07.2022. [Sosnin DY, Gal'kovich KR. Method for predicting outcomes of in vitro fertilization. Patent for invention No. 2776977 dated 29.07.2022 (In Russ.)].