

## Влияние CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматогенез у мужчин с бесплодием

В.Б. Черных, С.А. Руднева, Т.М. Сорокина, Л.В. Шилейко, Т.В. Остроумова, С.А. Ермолаева, Л.Ф. Курило, О.П. Рыжкова, Е.А. Близнец, А.Л. Чухрова, А.В. Поляков

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Вячеслав Борисович Черных [chernykh@med-gen.ru](mailto:chernykh@med-gen.ru)

Проведен анализ результатов спермиологического исследования у 200 мужчин с бесплодием, имеющих различное количество CAG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора (AR). Число повторов варьировало от 7 до 31, в среднем оно составило  $22,2 \pm 1,6$ , а наиболее часто встречающимся вариантом (13 %) был 21 повтор. Полученные данные свидетельствуют об определенном влиянии CAG-полиморфизма гена AR на показатели сперматозоидов у мужчин, а также о том, что нарушение сперматогенеза у носителей «коротких» последовательностей CAG-повторов может иметь не менее выраженный характер, чем у носителей «длинных» CAG-аллелей.

**Ключевые слова:** андрогеновый рецептор, ген AR, CAG-полиморфизм, мужское бесплодие, сперматогенез

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-55-61

### An influence of androgen receptor (AR) gene CAG-polymorphism on spermatogenesis in infertile men

V.B. Chernykh, S.A. Rudneva, T.M. Sorokina, L.V. Shileyko, T.V. Ostroumova, S.A. Ermolaeva,

L.F. Kurilo, O.P. Ryzhkova, E.A. Bliznets, A.L. Chukhrova, A.V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

We analyzed the results of semen examination in 200 infertile men with various numbers of CAG-repeats in the exon 1 of the androgen receptor (AR) gene. The number of repeats ranged from 7 to 31, the average number of repeats was  $22.2 \pm 1.6$ , with the most common variant (13 %) present 21 repeats. Our findings confirm that of AR gene CAG-polymorphism can an effect on sperm parameters and male fertility. The spermatogenesis can be impaired in infertile men with "short" CAG-repeats not less than with "long" CAG-repeats.

**Key words:** androgen receptor, AR gene, CAG-polymorphism, male infertility, spermatogenesis

#### Введение

Генетические факторы являются одной из частых причин нарушения репродукции, в частности тяжелых форм бесплодия [1]. Среди генетических факторов мужского бесплодия ведущее место занимают синдром Клайнфельтера, микроделеции Y-хромосомы в локусе AZF (azoospermia factor), мутации в гене муковисцидоза (CFTR) [1–3]. Так, почти у всех мужчин с синдромом Клайнфельтера, полными AZF-делециями, врожденным двусторонним отсутствием семявыносящих протоков или двусторонней обструкцией семявыносящих путей вследствие мутаций CFTR отмечают азооспермию или олигозооспермию тяжелой степени. У мужчин с бесплодием, имеющих частичные AZF-делеции, выраженность нарушения сперматогенеза варьирует от азооспермии и олигозооспермии различной степени до астено(терато)зооспермии [3].

Помимо генетических, значимую роль в развитии органов половой системы и регуляции репродуктивной функции играют эндокринные факторы.

Нарушение их гормональной регуляции является распространенной причиной бесплодия. Ведущую роль в гормональной регуляции в мужском организме играют андрогены: тестостерон и его производное – дигидротестостерон (ДГТ) [4]. Их взаимодействие с андрогеновым рецептором (androgen receptor, AR) определяет развитие мужских половых признаков, нормальное протекание сперматогенеза, регулирует клеточную пролиферацию в предстательной железе и другие андроген-зависимые процессы [5–9]. Снижение продукции, нарушение метаболизма андрогенов или чувствительности к ним может привести к тяжелым сбоям в регулируемых ими процессах, в том числе к аномалиям формирования пола и развития половой системы по мужскому типу, нарушению сперматогенеза, гипогонадизму и/или бесплодию [1, 8]. Дефекты чувствительности к андрогенам представляют группу заболеваний с различной степенью андрогенной резистентности. Полная форма андрогенной нечувствительности – синдром тестикулярной феминизации;

неполные формы характеризуются частичной маскулинизацией, вплоть до мягких вариантов, проявляющихся минимальной резистентностью к андрогенам у фенотипически нормальных мужчин с нарушенной или даже сохраненной репродуктивной функцией [8].

AR экспрессируется в клетках тестикул, предстательной железы, кожи, нервной системы и других органов и тканей [4, 6]. Он является внутриклеточным регулятором транскрипции, который активируется путем связывания с андрогенами [10]. В эндоплазматическом ретикулуме клеток многих тканей тестостерон под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы A2 превращается в ДГТ. Обладая большей аффинностью к AR, ДГТ связывается с ним, обеспечивая лучшую стабильность данного рецептора и более эффективную передачу сигнала, чем тестостерон [4]. В связи с этим интенсивность превращения тестостерона в ДГТ в тканях является важным внутриклеточным фактором андрогенного ответа.

Основные механизмы действия андрогенов на клетку-мишень показаны на рис. 1. Благодаря наличию положительного градиента концентрации гормон пассивно проникает в клетку, где находит свой рецептор в комплексе с белками теплового шока, которые защищают клетку от различных стрессовых воздействий (вы-

сокой температуры, гипоксии, изменения pH и других факторов) [10]. Действие андрогенов на ткани и органы-мишени регулируется изменением их концентрации в крови. После того как гормон соединяется со своим рецептором, происходит изменение пространственной трехмерной структуры последнего, в результате чего рецептор освобождается от белка теплового шока HSP90. Затем запускается сложный каскад реакций, включающий фосфорилирование, димеризацию – удвоение комплекса гормон–рецептор, перемещение его в ядро, взаимодействие со специфическими последовательностями ДНК (андроген-чувствительными элементами – androgen response elements (ARE)), что вызывает активацию транскрипции нескольких сотен андроген-регулируемых генов. Для этой активации гомодимер комплекса AR–лиганд соединяется с акцепторными участками в промоторных регионах ARE [5, 6, 10]. Изменение соотношения фосфорилирование/дефосфорилирование AR – один из важных этапов их посттрансляционной модификации [10]. Взаимодействие стероидного гормона и его рецептора находится под контролем особых ядерных белков: корепрессоров и коактиваторов. Многие из обнаруженных коактиваторов являются гистон-ацетилазами, активность которых связана с локальной модификацией белков

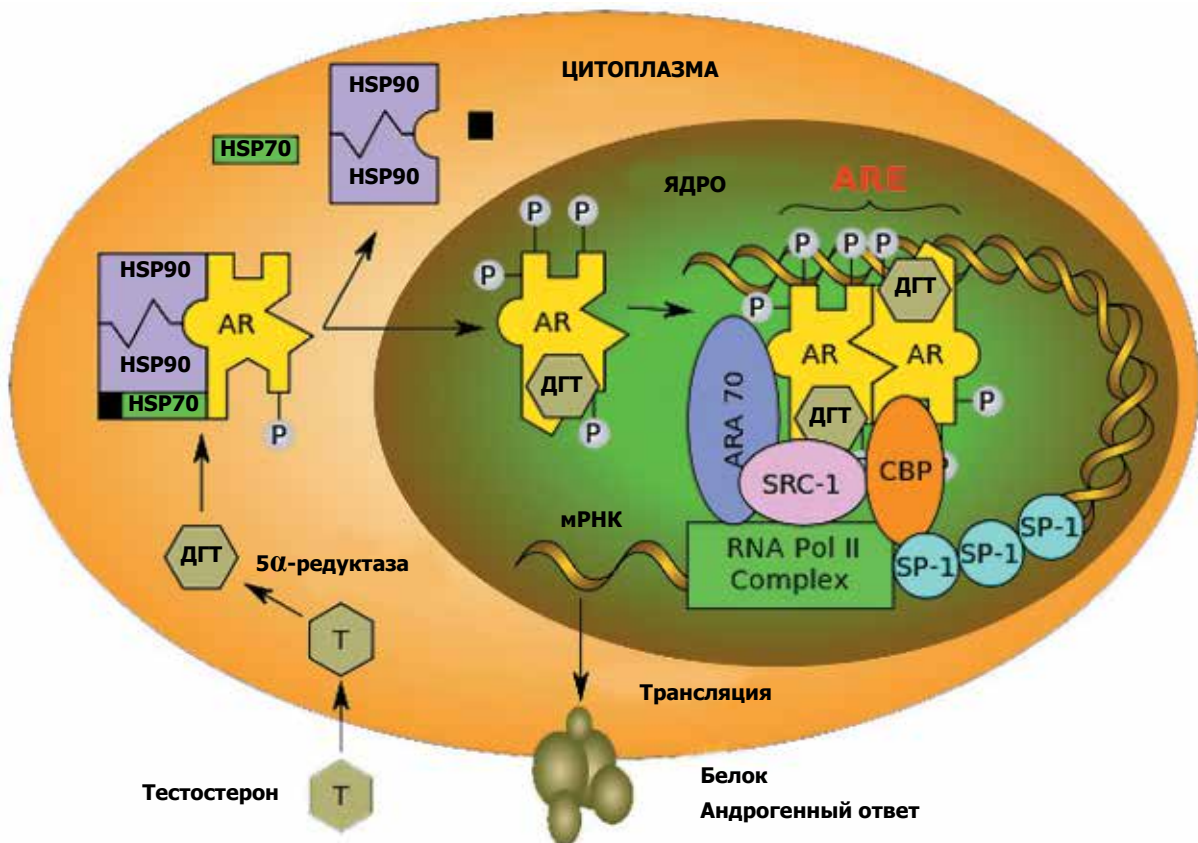
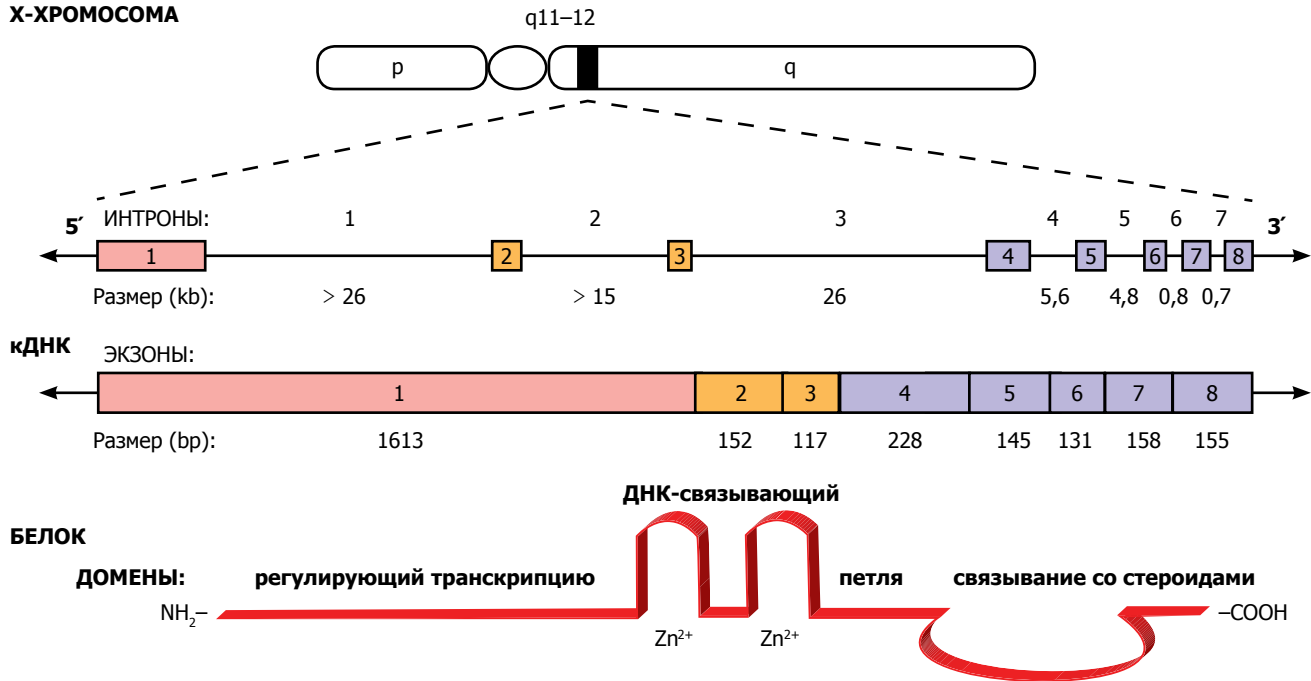


Рис. 1. Схематичное изображение взаимодействия тестостерона и его метаболита ДГТ с AR и механизма их действия на клетку-мишень путем изменения экспрессии генов [6, в модификации]

**X-ХРОМОСОМА**



**Рис. 2.** Схематичное изображение хромосомной локализации и экзон-интронной структуры гена *AR* (локус *Xq12*), кодирующей ДНК (кДНК), а также структуры доменов кодируемого им белка

хроматина и имеет принципиальное значение для регуляции экспрессии генов [11].

Ген, кодирующий *AR* (*AR/HUMARA*), локализован на коротком плече хромосомы X (локус *Xq12*) и содержит 8 экзонов [8, 10]. В структуре кодируемого им белка-рецептора имеются 3 домена: домен, активирующий транскрипцию путем взаимодействия с другими корецепторами (экзон 1); ДНК-связывающий домен, содержащий петлевой участок из 2 элементов «цинковых пальцев» (экзоны 2 и 3) и гормон-связывающий домен (экзоны 4–8) (рис. 2) [10].

Экзон 1 гена *AR* содержит последовательность CAG-повторов (цитозин-аденин-гуанин), количество которых может значительно варьировать (от 5 до 65) у разных индивидуумов [10, 12–14]. Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, поэтому при изменении количества тринуклеотидных CAG-повторов меняются как длина полиглутаминового тракта в белке, так и конформация самого белка [9, 13, 15]. Как и в других генах, содержащих тринуклеотидные повторы, возникновение вариабельности по числу повторов обусловлено «проскальзыванием» ДНК-полимеразы на данном участке в процессе репликации ДНК, при этом происходит увеличение (экспансия) количества повторов [6].

Показано, что длинный полиглутаминовый тракт *AR* ассоциирован с первичным гипогонадизмом, нарушением сперматогенеза (меньшими объемом яичек, концентрацией сперматозоидов в эякуляте и ингибина В в сыворотке крови) и снижением фертильности у мужчин

[8, 14, 16–18]. Выраженная экспансия CAG-повторов ( $\geq 40$ ) приводит к развитию X-сцепленного рецессивного нейродегенеративного заболевания – спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) (болезнь Кеннеди), чаще встречающейся у мужчин. Некоторые авторы свидетельствуют, что короткие ( $< 16$ ) CAG-аллели гена *AR* ассоциированы с раком предстательной железы и синдромом поликистозных яичников [3] и могут быть связаны с нарушением сперматогенеза, бесплодием и старением у мужчин [6–9, 13, 15, 18].

**Целью** настоящей работы являлось исследование состояния сперматогенеза у мужчин с различным количеством CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* и выявление связи данного полиморфизма с нарушением сперматогенеза у российских мужчин с бесплодием.

**Материалы и методы**

Исследуемую выборку составили 200 российских мужчин, обратившихся в ФГБНУ МГНЦ для медико-генетического обследования по поводу бесплодия в браке. При проведении исследования использовали следующие методы: клинико-генетические, цитогенетические (анализ кариотипа по лимфоцитам периферической крови), спермиологические и молекулярно-генетические (исследование CAG-полиморфизма гена *AR* и анализ микроделетий локуса *AZF Y*-хромосомы и частых мутаций гена *CFTR*).

Критериями отбора пациентов являлись первичное и вторичное бесплодие в браке, а также отсутствие в анамнезе явных причин бесплодия: пороков разви-

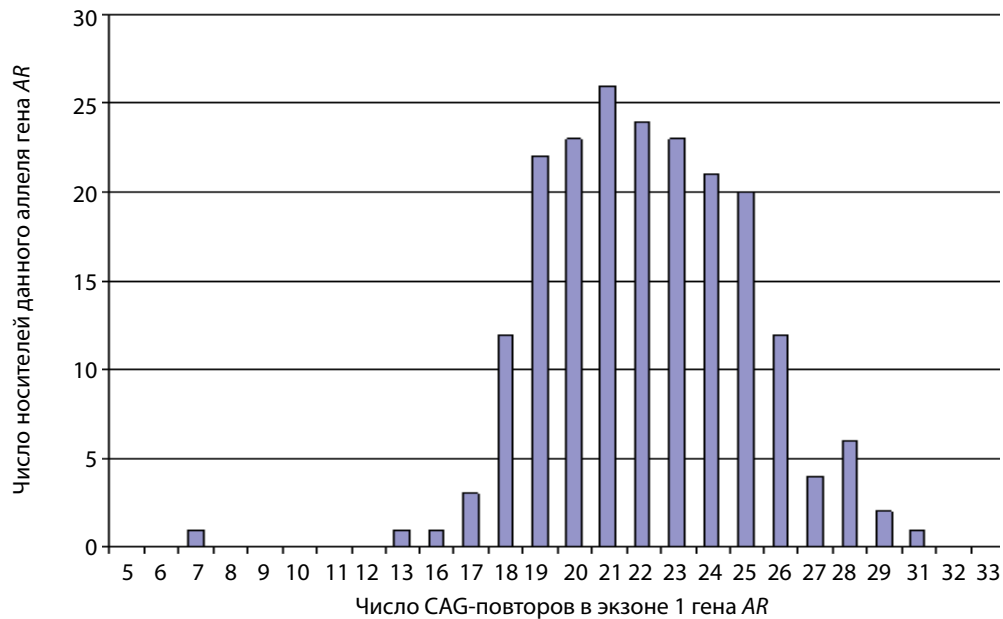


Рис. 3. Встречаемость аллелей гена *AR* с различным числом CAG-повторов среди 200 российских мужчин с бесплодием

тия половой системы, травм половых органов, непроходимости семявыносящих путей.

Спермиологический анализ эякулята выполняли по стандартным методикам [19]. Оценивали следующие параметры: объем, цвет, консистенцию, pH, концентрацию сперматозоидов и их общее количество, степень подвижности (по категориям), количественный анализ (в %) патологических форм, мертвых и живых сперматозоидов.

Для исследования количества CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* проводили молекулярный анализ соответствующего полиморфного участка предложенным ранее методом [12]. В качестве материала использовали геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови. Экстракцию ДНК выполняли с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) согласно протоколу производителя. Амплификацию фрагментов ДНК, содержащих CAG-повторы, проводили методом полимеразной цепной реакции на программируемом термощелке MC2 («ДНК-технология», Россия). Полученные фрагменты ДНК разделяли и визуализировали с помощью прибора 3130 ABI Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2010 (Microsoft Inc., США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

### Результаты

Нами исследован CAG-полиморфизм экзона 1 гена *AR* и определены частота и спектр аллелей с различным числом CAG-повторов в выборке обследованных 200 российских мужчин с бесплодием. Обнаружено

17 различных аллельных вариантов гена *AR*. Количество тринуклеотидных повторов варьировало от 7 до 31, при этом наиболее часто (13 %) встречался аллель, имеющий 21 CAG-повтор. Среднее число повторов составило  $22,2 \pm 1,63$  (рис. 3). Распределение количества *AR*-аллелей, несущих различное число CAG-повторов, в обследованной выборке максимально приближено к нормальному, так как значение среднего практически совпадало с медианой (22,0).

На рис. 4 показано распределение концентрации сперматозоидов в обследованной выборке мужчин с бесплодием, имеющих различное количество CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR*. Концентрация сперматозоидов варьировала от 0 до 170 млн/мл, а среднее ее значение составило  $16,47 \pm 14,51$  млн/мл. Распределение концентрации сперматозоидов в зависимости от количества повторов не являлось нормальным. Статистический анализ не выявил зависимости концентрации сперматозоидов от количества CAG-повторов ( $p = 0,11$ ).

На основании данных литературы об условно нормальных значениях количества CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* выбран интервал 20–25 повторов [6]. Согласно этому обследованные нами пациенты разделены на 3 группы: 1-ю составили мужчины с количеством CAG-повторов меньше условной нормы ( $\leq 19$ ;  $n = 40$ ); 2-ю – в пределах условной нормы (20–25;  $n = 135$ ); 3-ю – выше условной нормы ( $\geq 26$ ;  $n = 25$ ). Средние значения концентрации, количества подвижных и атипичных (морфологически аномальных) сперматозоидов в данных группах приведены в таблице. Статистический анализ не выявил значимых различий (при уровне значимости

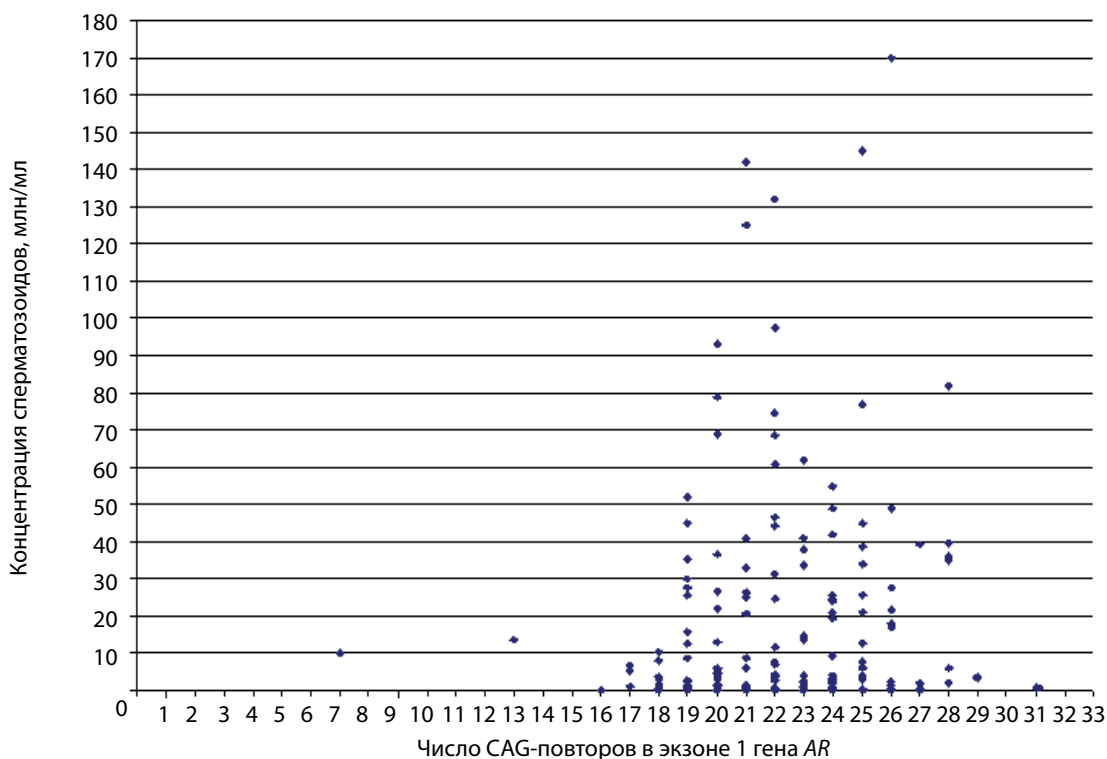


Рис. 4. Распределение концентрации сперматозоидов у мужчин с бесплодием, имеющих различное количество CAG-повторов в экзоне 1 гена AR

$p < 0,05$ ) между группами пациентов по указанным количественным и качественным параметрам эякулята, отражающим состояние сперматогенеза, хотя обнаружено различие между 1-й и 3-й группами по показателю средней концентрации сперматозоидов при использовании t-критерия для независимых и неравнозначных выборок ( $t = -1,84$  при уровне значимости  $p = 0,07$ ).

По результатам заключений спермиологического исследования в каждой из групп определена структура патозооспермии (рис. 5). В целом она была сходна во всех группах, однако отмечено большее сходство в соотношении форм патозооспермии в 1-й и 2-й группах, при этом в 1-й и 3-й наблюдали наибольшие отличия. Так, количество пациентов с азооспермией или олигозооспермией в 1-й, 2-й и 3-й группах составило 77,5; 69,9 и 56,0 % соответственно; пациентов

с астенотерато- или астенозооспермией – 22,5; 30,3 и 40,0 % соответственно. Мужчины с нормозооспермией отмечены только во 2-й и 3-й группах.

Примечательно, что мужчины, у которых число CAG-повторов было  $< 19$  или  $> 28$ , имели азооспермию или олигозооспермию. Доля носителей «коротких» ( $< 19$  CAG-повторов) и «длинных» аллелей ( $> 28$  CAG-повторов) гена AR в обследованной выборке мужчин с бесплодием составила 8,9 и 1,4 % соответственно. Средние значения концентрации сперматозоидов у мужчин с количеством повторов  $< 19$ , 19–28 и  $> 28$  составили  $3,94 \pm 1,1$ ;  $17,1 \pm 6,8$  и  $2,5 \pm 0,7$  млн/мл соответственно.

#### Обсуждение

Результаты статистического анализа количественных и качественных показателей сперматозоидов

Средние значения показателей эякулята в различных группах пациентов

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$11,95 \pm 7,33$	$20,46 \pm 15,40$	$25,42 \pm 19,32$
Количество прогрессивно подвижных (а + б) сперматозоидов, %*	$18,10 \pm 6,62$	$17,08 \pm 5,45$	$18,18 \pm 5,46$
Количество атипичных сперматозоидов, %*	$95,89 \pm 3,00$	$95,79 \pm 2,88$	$92,09 \pm 4,50$

Примечание. \*При расчете показателей не учитывали пациентов с азооспермией.

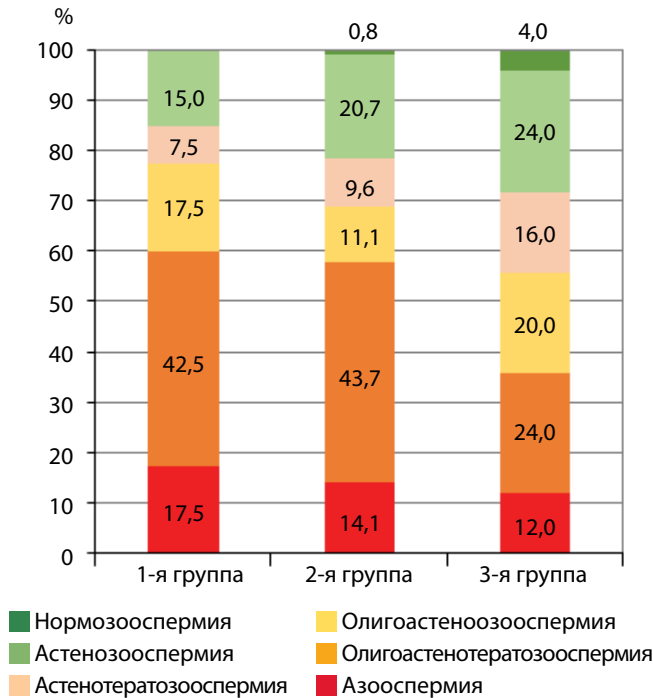


Рис. 5. Структура патозооспермии в группах мужчин с бесплодием, имеющих разное количество CAG-повторов в экзоне 1 гена AR

не выявили статистически значимых различий между группами. Однако выраженные нарушения сперматогенеза отмечены нами у мужчин, имеющих «короткие» (< 19 повторов) и «длинные» (> 28 повторов) CAG-аллели. Данные других исследователей свидетельствуют о повышенном среднем значении количества CAG-повторов в гене AR у мужчин с бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами, а также о большей частоте нарушений сперматогенеза у носителей «длинных» CAG-аллелей [2, 8, 14, 16, 20], при этом наименьший риск бесплодия имеют мужчины с числом повторов 22–23 [15]. Не существует строгой прямой или обратной зависимости концентрации сперматозоидов от длины AR-аллеля, однако мужчины с числом CAG-повторов > 30, а также с СБМА часто страдают бесплодием, при этом выраженность экспансии повторов увеличивает риск нарушений сперматогенеза, в том числе возникающих с возрастом [8]. У ранее обследованного пациента с СБМА нами была диагностирована секреторная форма азооспермии (данные не приведены). Важно отметить, что дебют данного заболевания может быть поздним (после 30–35 лет), и пациенты в молодом возрасте могут не страдать бесплодием и/или не иметь выраженных нарушений сперматогенеза.

неза. Показано, что наличие «коротких» CAG-аллелей (< 16 повторов) в гене AR ассоциировано с развитием рака предстательной железы [6, 13], а также может быть связано с нарушением сперматогенеза и фертильности у мужчин [8, 9, 15, 17, 18]. Однако влияние «коротких» CAG-аллелей на сперматогенез и фертильность мужчин изучено в меньшей степени по сравнению с «длинными».

Механизмы нарушения функции AR при «длинных» или «коротких» CAG-последовательностях в экзоне 1 недостаточно изучены. Они могут затрагивать различные уровни экспрессии самого гена AR и/или кодируемого им белка-рецептора, а также влиять на взаимодействующие с ними молекулы. Показано, что эффекты наличия «коротких» и «длинных» аллелей CAG-полиморфизма гена AR могут быть связаны с нарушением транскрипции гена AR, стабильности кодируемой мРНК, процессами РНК-интерференции, изменением конформации, модификацией (ацетилирование, сумоилирование и др.), снижением стабильности и функциональной активности белка-рецептора и AR-комплекса, изменением экспрессии генов рибосомной РНК, активацией проапоптотических сигнальных систем (p53) в клетке и другими факторами [21, 22]. Многие из обнаруженных коактиваторов AR являются гистон-ацетилтрансферазами, а модификация гистонов непосредственно связана с изменением транскрипции ДНК. Так как при изменении количества тринуклеотидных CAG-повторов может меняться как длина полиглутаминового тракта в белке, так и конформация самого белка, то соответственно меняется и сродство данного белка к коактиваторам и корепрессорам. Вероятно, выраженное уменьшение или увеличение количества CAG-повторов приводит к нарушению «тонкого» регулирования транскрипции тестостерон-зависимых генов, вызывая расстройство сперматогенеза.

### Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о возможном влиянии CAG-полиморфизма гена AR на сперматогенез и его роли в снижении фертильности у российских мужчин. Вероятно, мужчины не только с «длинными», но и с «короткими» CAG-последовательностями имеют повышенный риск нарушения сперматогенеза и репродуктивной функции. Для точной оценки этого риска у носителей различного количества CAG-повторов требуются дальнейшие исследования на больших выборках.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. и др. Структура генетически обусловленных заболеваний органов репродуктивной системы. Андрология и генитальная хирургия 2011;(3):17–26. [Kurilo L.F., Sorokina T.M., Chernykh V.B. et al. Structure of diseases of the reproductive system organs of the genetic origin. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2011;(3):17–26. (In Russ.)].
2. Михайленко Д.С., Бабенко О.В., Кириллова Е.А. и др. Молекулярно-генетический анализ области AZF, гена *CFTR* и CAG-повтора гена *AR* у мужчин с бесплодием. Проблемы репродукции 2005;(6):52–5. [Mikhaylenko D.S., Babenko O.V., Kirillova E.A. et al. Molecular and genetic analysis of AZF area, *CFTR* gene and CAG-replicate of the *AR* gene at men with infertility. *Problemy reproduktivnoy = Reproduction Problems* 2005;(6):52–5. (In Russ.)].
3. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с различными типами AZFc-делетий. Андрология и генитальная хирургия 2014;(2):48–57. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. et al. Spermatogenesis characteristics at men with different kinds of AZFc-deletions. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;(2):48–57. (In Russ.)].
4. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Метаболизм андрогенов. Успехи современной биологии 2000;120(1):48–59. [Degtyar' V.G., Kushlinskiy N.E. Metabolism of androgens. *Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology* 2000;120(1):48–59. (In Russ.)].
5. Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002;20(13):3001–15.
6. Meehan K.L., Sadar M.D. Androgens and androgen receptor in prostate and ovarian malignancies. *Front Biosci* 2003;8:d780–800.
7. Buchanan G., Yang M., Cheong A. et al. Structural and functional consequences of glutamine tract length variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet* 2004;13(16):1677–92.
8. Gottlieb B., Lombroso R., Beitel L.K. et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *RBM Online* 2005;10(1):42–8.
9. Mimeault M., Batra S.K. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. *Carcinogenesis* 2006;27(1):1–22.
10. Roy A.K., Tyagi R.K., Song C.S. et al. Androgen receptor: structural domains and function; dynamics after ligand-receptor interaction. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:44–57.
11. Gaughan L., Logan I.R., Cook S. et al. Tip60 and histone deacetylase 1 regulate androgen receptor activity through changes to the acetylation status of the receptor. *J Biol Chem* 2002;277(29):25904–13.
12. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B. et al. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 1992;51(6):1229–39.
13. Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K. et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(7):3320–3.
14. Tut T.G., Ghadessy F., Trifiro M.A. et al. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3777–82.
15. Nenonen H.A., Giwercman A., Hallengren E. et al. Non-linear association between androgen receptor CAG repeat length and risk of male subfertility – a meta-analysis. *Int J Androl* 2011;34(4):327–32.
16. Mengual L., Oriola J., Ascaso C. et al. An increased CAG repeat length in the androgen receptor gene in azoospermic ICSI candidates. *J Androl* 2003;24(2):279–84.
17. Lazaros L., Xita N., Takenaka A. et al. Semen quality is influenced by androgen receptor and aromatase gene synergism. *Hum Reprod* 2012;27(12):3385–92.
18. Giagulli V.A., Carbone M.D., de Pergola G. et al. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? *J Assist Reprod Genet* 2014;31(6):689–97.
19. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO instruction on studies and processing of human ejaculate. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.)].
20. Фесай О.А., Кравченко С.А., Тыркус М.Я. и др. CAG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигозооспермией из Украины. Цитология и генетика 2009;(6):45–50. [Fesay O.A., Kravchenko S.A., Tyrkus M.Ya. et al. CAG-polymorphism of the androgenic receptor gene at men with azoospermia and oligozoospermia from Ukraine. *Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics* 2009;(6):45–50. (In Russ.)].
21. Davies P., Watt K., Kelly S.M. et al. Consequences of poly-glutamine repeat length for the conformation and folding of the androgen receptor amino-terminal domain. *J Mol Endocrinol* 2008;41(5):301–14.
22. Sheppard R.L., Spangenburg E.E., Chin E.R., Roth S.M. Androgen receptor polyglutamine repeat length affects receptor activity and C2C12 cell development. *Physiol Genomics* 2011;43(20):1135–43.