

САG-полиморфизм гена андрогенового рецептора и сперматологические показатели у пациентов с патозооспермией с наличием или отсутствием микроделеций Y-хромосомы и у мужчин с нормозооспермией

Л.П. Меликян, Е.А. Блинец, М.И. Штаут, А.О. Седова, Т.М. Сорокина, Л.Ф. Курило, А.В. Поляков, В.Б. Черных
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

Введение. Влияние полиморфных вариантов гена андрогенового рецептора (*AR*) на сперматогенез и показатели семенной жидкости у мужчин с различным генотипом по другим локусам недостаточно изучено.

Цель работы – исследование влияния (CAG)*n*-полиморфизма гена *AR* на сперматологические параметры у мужчин с нарушением фертильности с наличием и отсутствием частичных делеций региона AZFc Y-хромосомы.

Материалы и методы. В исследование были включены 988 неродственных российских пациентов с патозооспермией, из них 591 пациент без микроделеций Y-хромосомы и 397 пациентов с частичными делециями региона AZFc Y-хромосомы. Контрольную группу составил 131 мужчина с нормозооспермией. Всем мужчинам, участвовавшим в исследовании, был выполнен спермиологический анализ и проведено генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови и эякулята. Анализ полиморфизма (GAG)*n*-повтора в экзоне 1 гена *AR* выполняли с помощью полимеразной цепной реакции методом полиморфизма длин амплифицированных фрагментов.

Результаты. Сформированы 3 группы: пациенты с патозооспермией с наличием ($n = 32$) и отсутствием ($n = 451$) микроделеций Y-хромосомы и мужчины с нормозооспермией (контроль, $n = 131$). Медиана и квартили количества CAG-повторов в группах составили 22 и 20–25 соответственно. По числу тринуклеотидных повторов гена *AR* все пациенты были разделены на подгруппы: носители коротких ((CAG) $n \leq 18$), средних ((CAG) $n = 19–25$) и длинных ((CAG) $n \geq 26$) аллелей. Средние аллели преобладали во всех группах, у мужчин без AZFc-делеций и с микроделециями их частота составила 79,3 и 81,4 % соответственно, в контрольной группе – 81,7 %.

Заключение. Не выявлено корреляции сперматологических показателей (концентрации и общего количества сперматозоидов, количества живых, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов) с числом тринуклеотидных повторов. Обнаружены статистически значимые различия ($p \leq 0,045$) по концентрации и общему количеству, количеству живых, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов между мужчинами с нормозооспермией (контроль) и пациентами с патозооспермией с наличием и отсутствием микроделеций Y-хромосомы в подгруппах носителей коротких, средних и длинных аллелей.

Ключевые слова: андрогеновый рецептор, мужское бесплодие, патозооспермия, сперматогенез, тринуклеотидные повторы, фертильность

Для цитирования: Меликян Л.П., Блинец Е.А., Штаут М.И. и др. САG-полиморфизм гена андрогенового рецептора и сперматологические показатели у пациентов с патозооспермией с наличием или отсутствием микроделеций Y-хромосомы, и у мужчин с нормозооспермией. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(2):66–77. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-66-77.

CAG polymorphism of the Androgen Receptor gene and semen parameters in pathozoospermic patients with and without Y chromosome microdeletions, and in normozoospermic men

L.P. Melikyan, E.A. Bliznetz, M.I. Shtaut, A.O. Sedova, T.M. Sorokina, L.F. Kurilo, A.V. Polyakov, V.B. Chernykh

N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

Introduction. The effect of polymorphic variants of the androgen receptor gene (*AR*) on spermatogenesis and semen parameters in men with different genotypes for other loci has not been sufficiently studied.

The aim of this work was to study the effect of the (CAG)*n* polymorphism of the *AR* gene on semen parameters in men with impaired fertility, with and without partial deletions of the AZFc region from the Y chromosome.

Materials and methods. The study included 988 unrelated Russian patients with pathozoospermia, including 591 patients without Y chromosome microdeletions and 397 patients with partial deletions of the AZFc region of the Y chromosome. The control group consisted of 131 normozoospermic men. All men who participated in the study underwent semen analysis and genetic testing. Genomic DNA was isolated from peripheral venous blood lymphocytes and ejaculate. The analysis of the polymorphism of (GAG)*n* repeat in exon 1 of the *AR* gene was performed using a polymerase chain reaction by the amplified fragment length polymorphism method.

Results. Three groups were studied: patients with pathozoospermia with (*n* = 32) and without (*n* = 541) Y chromosome microdeletions, and normozoospermic men (control, *n* = 131). The median and quartiles of the number of CAG repeats in the groups were 22 and 20–25, respectively. According to the number of trinucleotide repeats of the *AR* gene, all patients were divided into subgroups: carriers of short ((GAG)*n* ≤ 18), medium ((GAG)*n* = 19–25) and long ((GAG)*n* ≥ 26) alleles. Medium alleles prevailed in all groups; in men without AZFc deletions and with microdeletions, their frequency was 79.3 and 81.4 %, respectively, in controls – 81.7 %.

Conclusion. No correlation was found in examined cohort for semen parameters (sperm concentration and total number, number of live, progressively motile and morphologically normal spermatozoa) from the number of trinucleotide repeats. However, a statistically significant difference (*p* ≤ 0.045; FDR correction) was found in concentration and total number, number of live, progressively motile and morphologically normal spermatozoa when comparing men with normozoospermia (control) with patients with pathozoospermia with and without partial AZFc deletions in subgroups of carriers of short, medium and long alleles.

Key words: androgen receptor, male infertility, pathozoospermia, spermatogenesis, trinucleotide repeats, male fertility

For citation: Melikyan L.P., Bliznetz E.A., Shtaut M.I. et al. CAG polymorphism of the Androgen Receptor gene and semen parameters in pathozoospermic patients with and without Y chromosome microdeletions, and in normozoospermic men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(2):66–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-66-77.

Введение

Нарушение фертильности отмечают у 7 % мужчин репродуктивного возраста из общей популяции. Генетические факторы, связанные с нарушением фертильности, выявляют у 15–30 % мужчин с бесплодием, обусловленным тяжелыми формами патозооспермии [1, 2]. Однако их вклад в этиологию и патогенез нарушений репродукции остается недостаточно изученным.

Одними из значимых гормональных факторов, влияющих на сперматогенез, являются андрогены. Чувствительность к мужским половым гормонам зависит от количества и функциональной активности рецепторов к андрогенам, регулирующих экспрессию соответствующих генов-мишеней. Андрогеновый рецептор (АР) опосредует действие андрогенов, определяющее половую дифференцировку и формирование по мужскому типу, развитие мужских половых органов и маскулинизацию, инициацию и созревание мужских

половых клеток, в значительной мере влияя на сперматогенез и мужскую фертильность [3–5].

Рецептор андрогенов кодируется геном *AR/HUMARA*, расположенным в локусе Xq12, принадлежит к суперсемейству стероидных ядерных рецепторов, и состоит из 4 основных функциональных доменов [6]. Дефекты взаимодействия АР с андрогенами, транспортировки комплекса АР–андроген в ядро и дальнейших этапов реализации внутриклеточной регуляции могут привести к аномалиям формирования пола, нарушению сперматогенеза и мужскому бесплодию [2–5]. Кроме патогенных вариантов (мутаций) гена *AR* на функцию АР могут оказывать влияние полиморфные варианты в данном гене и другие генетические факторы. Одним из них является полиморфный локус в экзоне 1 гена *AR*, содержащий различное количество (от 5 до 70) тринуклеотидных CAG-повторов. Данный участок кодирует в белке АР полиглутаминовый тракт, длина которого у здоровых

индивидуумов, как правило, не превышает 40 повторов [7, 8]. Короткие и длинные по CAG-полиморфизму аллельные варианты гена *AR* ассоциированы с мужским бесплодием. Их повышенную частоту отмечают у мужчин с нарушением фертильности, связанным с патозооспермией [3, 4, 7–14].

Микроделеции Y-хромосомы в локусе AZF (azoospermia factor, фактор азооспермии) являются одними из частых генетических причин или факторов нарушения мужской фертильности [15–17]. Частичные (неполные) делеции региона AZFc (например, такие как делеции b2/b3, b1/b3 и gr/gr) являются микроделеционными полиморфизмами (вариантами числа копий – CNV), которые могут быть «нейтральными» или оказывать некоторое негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность в зависимости от наличия других патогенных генетических и негенетических факторов, связанных с нарушением репродуктивной функции у мужчин [18–20]. У пациентов с данными типами микроделеций Y-хромосомы отмечают различные сперматологические диагнозы – от нормозооспермии до азооспермии [20–22]. На сегодняшний день известно множество генов, связанных с мужским бесплодием [1, 2], однако модифицирующее влияние генетического фона (генотипа) на эффекты микроделеций Y-хромосомы, различных генных вариантов и сперматологические показатели недостаточно исследовано.

Цель работы – исследование CAG-полиморфизма гена *AR* и его влияния на сперматологические показатели у мужчин с нормозооспермией и патозооспермией с наличием и отсутствием частичных делеций региона AZFc Y-хромосомы.

Материалы и методы

В группу пациентов с нарушением фертильности отобраны 988 неродственных российских пациентов с патозооспермией, из них 591 пациент без микроделеций Y-хромосомы и 397 пациентов с частичными делециями региона AZFc Y-хромосомы. Критерием включения в выборку являлось бесплодие в браке, связанное с патозооспермией неясного генеза. Все обследованные мужчины были репродуктивного возраста, большинство являлось русскими по национальности. Пациентов с установленными генетическими причинами бесплодия, в том числе аномалиями кариотипа, клинически значимыми микроделециями Y-хромосомы, муковисцидозом и синдромом СВАВД, а также с негенетическими причинами бесплодия (вазэктомия, орхит/эпидидимит, травмы половых органов и др.) не включали в исследование. Контрольную группу составил 131 неродственный соматически здоровый российский мужчина с нормозооспермией.

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». От каждого пациента получено

письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем мужчинам, участвовавшим в исследовании, выполняли спермиологический анализ согласно рекомендациям руководства Всемирной организации здравоохранения по исследованию эякулята (ВОЗ, 2010) [23].

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови и эякулята с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Анализ полиморфизма (GAG)*n*-повтора в экзоне 1 гена *AR* выполняли с помощью полимеразной цепной реакции методом ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов) в соответствии с утвержденной и апробированной медицинской технологией ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» [24].

Статистический анализ данных проводили, используя различные статистические методы: критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Спирмена и поправку на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга (false discovery rate, FDR), с помощью компьютерных программ Statistica, версия 10 (Dell Inc., США) и GraphPad Prism, версия 7 (GraphPad Software Inc., США). Пациентов с азооспермией не включали в группу пациентов с патозооспермией при расчете качественных показателей сперматозоидов (количества живых, подвижных и морфологически нормальных гамет). Наличие статистически значимых различий между группами и подгруппами определяли при значении $p < 0,05$.

Результаты

По результатам сперматологического и генетического исследования сформированы 3 группы: пациенты с нарушением фертильности с патозооспермией без микроделеций Y-хромосомы ($n = 451$), пациенты с патозооспермией и частичными делециями региона AZFc Y-хромосомы ($n = 32$) и мужчины с нормозооспермией (контроль, $n = 131$) (табл. 1).

Количество CAG-повторов в общей выборке мужчин с патозооспермией, в которую входили как пациенты без микроделеций, так и с микроделециями Y-хромосомы, варьировало от 7 до 37 и от 14 до 32 соответственно, в контроле – от 18 до 31 (рис. 1, см. табл. 1). Распределение количества повторов в исследуемой выборке пациентов не относилось к нормальному, поэтому среднее значение в группах представлено медианой (*Me*), а стандартное отклонение – в виде квартилей (25–75 %) (см. рис. 1). Так как выборка не относилась к нормальному распределению, для статистического анализа выборки использовали критерий Манна–Уитни, для обнаружения статистически значимых различий при количестве значений вероятности p более 8 использовали поправку на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга (FDR).

Медиана и квартили количества тринуклеотидных повторов в группах не отличались и составляли

Таблица 1. Количество CAG-повторов в экзоне 1 гена AR у российских мужчин с нормозооспермией и патозооспермией с наличием и отсутствием частичных делеций региона AZFc Y-хромосомы

Table 1. The number of CAG repeats in exon 1 of the AR gene in normozoospermic and pathozoospermic Russian men with and without of partial deletions of the AZF region of the Y chromosome

Группа, подгруппа пациентов Group, subgroups of patients	Количество CAG-повторов (min–max) Number of CAG repeats (min–max)	Медиана, Ме (квартили 25–75 %) Median, Me (quartiles 25–75 %)	Встречаемость CAG-аллелей гена AR, n (%) Occurrence of CAG alleles of the AR gene, n (%)			
			Короткие (CAG)n ≤ 18 Short (CAG)n ≤ 18	Средние (CAG)n = 19–25 Medium (CAG)n = 19–25	Длинные (CAG)n ≥ 26 Long (CAG)n ≥ 26	Аллель (CAG)n = 25 Allele (CAG)n = 25
Мужчины с нормозооспермией (контроль, n = 131) Normozoospermic men (control, n = 131)	18–31	22 (21–24)	3 (2,3)	107 (81,7)	21 (16,0)	11 (8,4)
Пациенты с патозооспермией без микроделеций Y-хромосомы (n = 451) Pathozoospermic patients without Y chromosome microdeletions (n = 451)	7–37	22 (20–24)	50 (8,5)	469 (79,3)	72 (12,2)	51 (8,6)
Пациенты с патозооспермией с частичными делециями региона AZFc (n = 397) Pathozoospermic patients with partial deletions of the AZFc region (n = 397)	14–32	22 (20–24)	37 (9,3)	323 (81,4)	37 (9,3)	50 (12,6)
Пациенты с патозооспермией с делецией b2/b3 (n = 276) Pathozoospermic patients with b2/b3 deletion (n = 276)	14–32	22 (20–24)	24 (8,7)	231 (83,7)	21 (7,6)	30 (10,9)
Пациенты с патозооспермией с делецией gr/gr (n = 111) Pathozoospermic patients with gr/gr deletion (n = 111)	15–32	22 (20–25)	12 (10,8)	84 (75,7)	15 (13,5)	18 (16,2)

22 и 20–25 соответственно. Согласно количеству CAG-повторов все обследованные разделены на подгруппы, имеющие короткие ((CAG)n ≤ 18), средние ((CAG)n = 19–25) и длинные ((CAG)n ≥ 26) варианты полиглутаминового тракта. Аллели с количеством CAG-повторов от 19 до 25 преобладали во всех группах: у мужчин без микроделеций (79,3 %) и пациентов с микроделециями Y-хромосомы (81,4 %), а также в контрольной группе – у мужчин с нормозооспермией (81,7 %). Короткие CAG-аллели обнаружены у мужчин с патозооспермией, как с наличием, так и с отсутствием частичных делеций региона AZFc – 8,5 и 10,8 % соответственно, в группе контроля отмечены значительно реже – 2,3 %. Длинные CAG-аллели несколько чаще встречали в контрольной группе (16,0 %), чем в группе с патозооспермией без микроделеций Y-хромосомы (12,2 %) и в группе с патозооспермией и делецией gr/gr (13,5 %). В общей группе с патозооспермией и частичными делециями AZFc и в группе с патозооспермией и делецией b2/b3 длинные аллели встречали реже – 9,3 и 7,6 % соответственно (см. табл. 1).

В группе мужчин с частичными AZFc-делециями выявлена более высокая частота аллеля (CAG)n = 25 (12,6 %) по сравнению с пациентами с патозооспермией без микроделеций Y-хромосомы (8,6 %) и с группой контроля – мужчинами с нормозооспермией (8,4 %). Среди мужчин с патозооспермией и наличием делеции gr/gr частота данного аллельного варианта гена AR составила 16,2 %, а у мужчин с делецией b2/b3 – 10,9 % (см. табл. 1, см. рис. 1).

При сравнении сперматологических показателей у пациентов с патозооспермией и мужчин с нормозооспермией с использованием U-критерия Манна–Уитни и поправки на множественное сравнение (FDR) выявлено статистически значимое ($p \leq 0,003–0,045$) различие между группами с наличием и отсутствием микроделеций Y-хромосомы. Среди носителей коротких CAG-аллелей при сравнении пациентов с патозооспермией без микроделеций Y-хромосомы и с их наличием выявлено статистически значимое различие по количеству (в процентах) прогрессивно подвижных ($p = 0,0006$) и морфологически нормальных сперматозоидов ($p = 0,008$). Среди

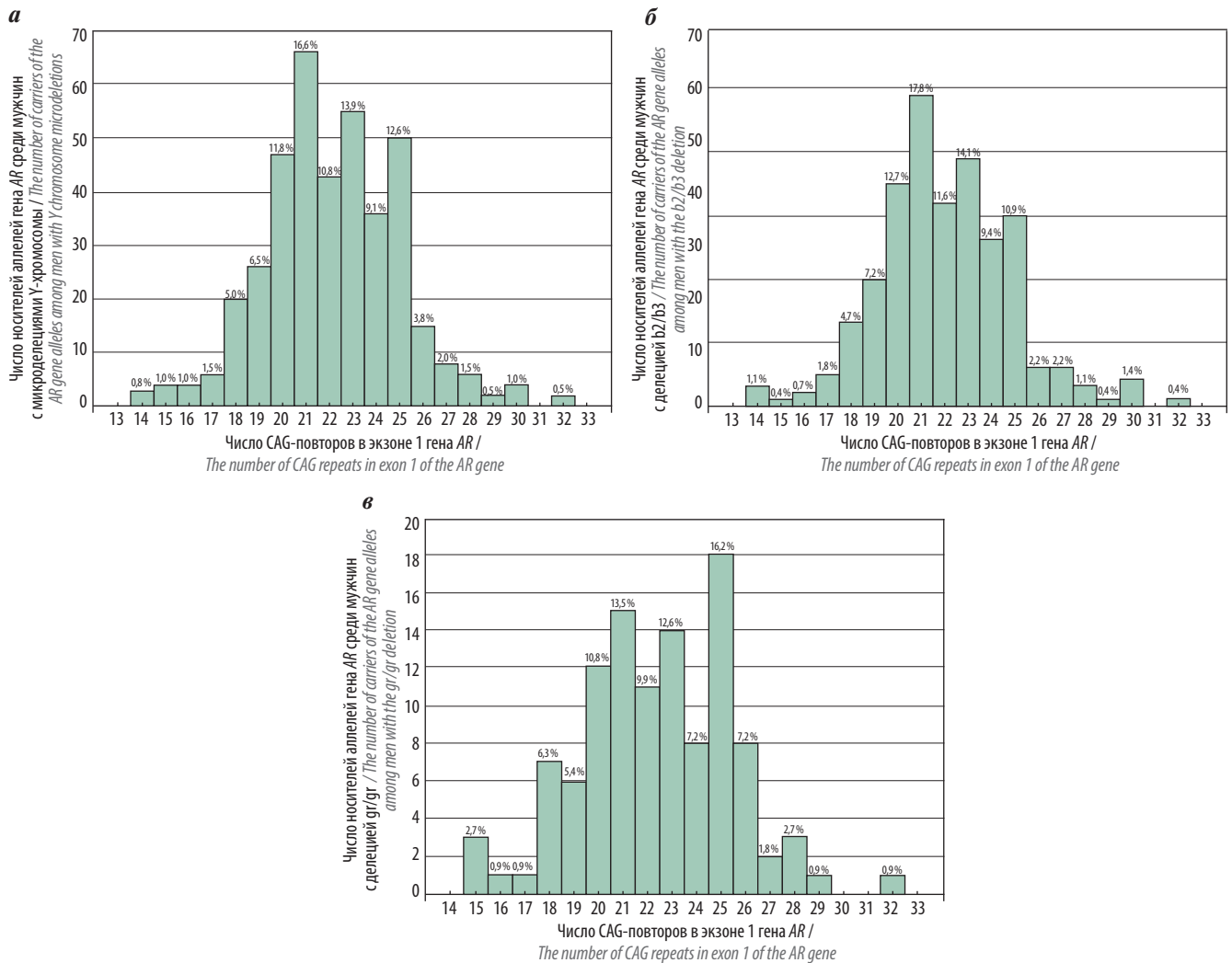


Рис. 1. Распределение CAG-аллелей в экзоне 1 гена AR по частоте встречаемости у российских мужчин с частичными делециями региона AZFc Y-хромосомы: а – выборка пациентов с частичными AZFc-делециями (n = 397); б – группа пациентов с делецией b2/b3 (n = 276); в – группа пациентов с делецией gr/gr (n = 111)

Fig. 1. Distribution of frequency of CAG alleles in exon 1 of the AR gene in Russian men with partial deletion of the AZFc region of Y chromosome: а – a sample of patients with partial AZFc deletions (n = 397); б – a group of patients with b2/b3 deletion (n = 276); в – group of patients with gr/gr deletion (n = 111)

носителей средних по числу CAG-повторов обнаружено статистически значимое ($p < 0,0001$) различие между данными группами по всем анализированным сперматологическим показателям (концентрации и общему количеству сперматозоидов, количеству живых, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных гамет). Среди носителей длинных CAG-аллелей обнаружено статистически значимое различие между данными группами по концентрации и общему количеству, количеству живых, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов – $p < 0,0001$ и $p = 0,0004$ соответственно (табл. 2, 3).

При сравнении носителей коротких CAG-аллелей из групп с патозооспермией, имеющих частичные AZFc-делеции, и контрольной группы выявлено статистически значимое ($p = 0,03$) различие по количеству

прогрессивно подвижных сперматозоидов; среди носителей средних CAG-повторов выявлено статистически значимое ($p \leq 0,0001$) различие по концентрации и общему количеству, количеству живых, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов; среди носителей длинных CAG-аллелей выявлено статистически значимое ($p = 0,01$) различие по концентрации сперматозоидов, общему количеству сперматозоидов в эякуляте ($p = 0,02$), доле живых сперматозоидов ($p = 0,007$) и прогрессивно подвижных гамет ($p = 0,002$) (см. табл. 2, 3).

С помощью критерия Спирмена проводили оценку корреляции сперматологических показателей с числом повторов в исследуемых группах, применив поправку Бенджамини–Хохберга. Однако статистически значимой корреляции ($r \geq 0,3$) при $p < 0,05$ не выявлено (табл. 4, 5).

Таблица 2. Статистическая значимость различий (*p*) при сравнении сперматологических показателей между группами с нормозооспермией и патозооспермией с частичными делециями и без делеций региона AZFc, имеющих различные CAG-аллели

Table 2. Statistical significance of differences (*p*) when comparing semen parameters in groups with normozoospermia and pathozoospermia with partial deletions and without deletions of the AZFc region having different CAG alleles

Группа с нарушением фертильности Group of infertile patients	Группа с нормозооспермией (контроль, <i>n</i> = 131) Normozoospermic group (control, <i>n</i> = 131)					
	Варианты (CAG) <i>n</i> -аллеля* Variants of (CAG) <i>n</i> allele*	Концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята Sperm count per 1 ml of ejaculate	Общее количество сперматозоидов в эякуляте Total sperm count	Количество живых сперматозоидов Live sperm	Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов Progressively motile sperm	Количество морфологически нормальных сперматозоидов Morphologically normal sperm
Пациенты с патозооспермией без частичных делеций AZFc (<i>n</i> = 451) Pathozoospermic patients without partial AZFc deletions (<i>n</i> = 451)	Короткие: (CAG) <i>n</i> ≤ 18 Short: (CAG) <i>n</i> ≤ 18 (38/451; 3/131)	0,04	0,06	0,1	0,0006	0,008
	Средние: (CAG) <i>n</i> = 19–25 Medium: (CAG) <i>n</i> = 19–25 (356/451; 107/131)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Длинные: (CAG) <i>n</i> ≥ 26 Long: (CAG) <i>n</i> ≥ 26 (57/451; 21/131)	<0,0001	<0,0001	0,0004	<0,0001	<0,0001
Пациенты с патозооспермией с частичными делециями AZFc (<i>n</i> = 32) Pathozoospermic patients with partial AZFc deletions (<i>n</i> = 32)	Короткие: (CAG) <i>n</i> ≤ 18 Short: (CAG) <i>n</i> ≤ 18 (5/32; 3/131)	0,2	0,3	0,3	0,03	0,05
	Средние: (CAG) <i>n</i> = 19–25 Medium: (CAG) <i>n</i> = 19–25 (24/32; 107/131)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Длинные: (CAG) <i>n</i> ≥ 26 Long: (CAG) <i>n</i> ≥ 26 (3/32; 21/131)	0,01	0,02	0,007	0,002	0,09

*В скобках указано: в числителе – число носителей коротких, средних и длинных аллелей в каждой из сравниваемых групп, в знаменателе – общее число человек в данной группе.

*In parentheses, the numerator indicates the number of carriers of short, medium and long alleles in each of the compared groups, in the denominator – the total number of people in this group.

Таблица 3. Распределение значимых различий с помощью поправки Бенджамини–Хохберга (FDR) при расчете *U*-критерия Манна–Уитни

Table 3. Distribution of significant differences using the Benjamini–Hochberg correction (FDR) when calculating the Mann–Whitney *U*-test

FDR, <i>p</i>	Сравнение групп с патозооспермией без частичных делеций региона AZFc и нормозооспермией, <i>p</i> Comparison of groups with pathozoospermia without partial AZFc deletions and normozoospermia, <i>p</i>	Сравнение групп с патозооспермией с частичными делециями региона AZFc и нормозооспермией, <i>p</i> Comparison of groups with pathozoospermia with partial AZFc deletions and normozoospermia, <i>p</i>
0,003	<0,0001	<0,0001
0,006	<0,0001	<0,0001
0,009	<0,0001	<0,0001
0,012	<0,0001	<0,0001
0,015	<0,0001	<0,0001
0,018	<0,0001	0,002
0,021	<0,0001	0,007

Окончание табл. 3
End of table 3

FDR, <i>p</i>	Сравнение групп с патозооспермией без частичных делеций региона AZFc и нормозооспермией, <i>p</i> Comparison of groups with pathozoospermia without partial AZFc deletions and normozoospermia, <i>p</i>	Сравнение групп с патозооспермией с частичными делециями региона AZFc и нормозооспермией, <i>p</i> Comparison of groups with pathozoospermia with partial AZFc deletions and normozoospermia, <i>p</i>
0,024	<0,0001	0,01
0,027	<0,0001	0,02
0,030	0,0004	0,03
0,033	0,0006	0,05
0,036	0,008	0,09
0,039	0,04	0,3
0,042	0,06	0,3
0,045	0,1	0,2

Примечание. Полуужирным шрифтом выделены значения, указывающие на статистически значимое различие между сравниваемыми группами. Здесь и в табл. 5: FDR – false discovery rate (частота ложноположительных результатов).
Note. The values indicating a statistically significant difference between the compared groups are highlighted in bold. Here and in table 5: FDR – false discovery rate.

Таблица 4. Статистическая значимость различий (*p*) и коэффициент корреляции Спирмена (*r*) при сравнении сперматологических показателей у носителей разных CAG-аллелей между различными группами

Table 4. Statistical significance of differences (*p*) and Spearman correlation coefficient (*r*) when comparing semen parameters in carriers of different CAG alleles between different groups

Группа Group	Варианты (CAG)n-аллеля Variants of the (CAG)n allele	Концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята Sperm count per 1 ml of ejaculate	Общее количество сперматозоидов в эякуляте Total sperm count	Количество живых сперматозоидов Live sperm	Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов Progressively motile sperm	Количество морфологически нормальных сперматозоидов Morphologically normal sperm
Мужчины с нормозооспермией (контроль, <i>n</i> = 131) Normozoospermic men (control, <i>n</i> = 131)	Короткие: (CAG)n ≤ 18 Short: (CAG)n ≤ 18 (<i>n</i> = 3)	–	–	–	–	–
	Средние: (CAG)n = 19–25 Medium: (CAG)n = 19–25 (<i>n</i> = 107)	<i>p</i> = 0,8 <i>r</i> = –0,02	<i>p</i> = 0,5 <i>r</i> = –0,06	<i>p</i> = 0,8 <i>r</i> = –0,03	<i>p</i> = 0,1 <i>r</i> = –0,1	<i>p</i> = 0,2 <i>r</i> = 0,1
	Длинные: (CAG)n ≥ 26 Long: (CAG)n ≥ 26 (<i>n</i> = 21)	<i>p</i> = 0,4 <i>r</i> = –0,2	<i>p</i> = 0,4 <i>r</i> = –0,2	<i>p</i> = 0,6 <i>r</i> = 0,1	<i>p</i> = 0,3 <i>r</i> = –0,2	<i>p</i> = 0,06 <i>r</i> = 0,4
Пациенты с патозооспермией без частичных делеций AZFc (<i>n</i> = 451) Pathozoospermic patients without partial AZFc deletions (<i>n</i> = 451)	Короткие: (CAG)n ≤ 18 Short: (CAG)n ≤ 18 (<i>n</i> = 38)	<i>p</i> = 0,7 <i>r</i> = 0,06	<i>p</i> = 0,8 <i>r</i> = 0,05)	<i>p</i> = 0,2 <i>r</i> = 0,2	<i>p</i> = 0,9 <i>r</i> = 0,007	<i>p</i> = 0,9 <i>r</i> = 0,03
	Средние: (CAG)n = 19–25 Medium: (CAG)n = 19–25 (<i>n</i> = 356)	<i>p</i> = 0,1 <i>r</i> = 0,09	<i>p</i> = 0,1 <i>r</i> = 0,08)	<i>p</i> = 0,7 <i>r</i> = 0,02	<i>p</i> = 0,01 <i>r</i> = 0,1	<i>p</i> = 0,2 <i>r</i> = 0,07
	Длинные: (CAG)n ≥ 26 Long: (CAG)n ≥ 26 (<i>n</i> = 57)	<i>p</i> = 0,1 <i>r</i> = –0,2	<i>p</i> = 0,3 <i>r</i> = –0,1	<i>p</i> = 0,6 <i>r</i> = –0,06	<i>p</i> = 0,3 <i>r</i> = –0,1	<i>p</i> = 0,4 <i>r</i> = –0,1

Окончание табл. 4
End of table 4

Группа Group	Варианты (CAG)n-аллеля Variants of the (CAG)n allele	Концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята Sperm count per 1 ml of ejaculate	Общее количе- ство сперма- тозоидов в эякуляте Total sperm count	Количество живых сперма- тозоидов Live sperm	Количество прогрессивно подвижных спермато- зоидов Progressively motile sperm	Количество морфологиче- ски нормаль- ных спермато- зоидов Morphologically normal sperm
Пациенты с пато- зооспермией с ча- стичными делеция- ми AZFc (n = 32) Pathozoospermic patients with partial AZFc deletions (n = 32)	Короткие: (CAG)n ≤ 18 Short: (CAG)n ≤ 18 (n = 5)	p = 0,8 r = 0,4	p = 0,8 r = 0,4	p = 0,6 r = -0,5	p = 0,8 r = 0,4	p > 0,9 r = 0,0
	Средние: (CAG)n = 19–25 Medium: (CAG)n = 19–25 (n = 24)	p = 0,6 r = 0,1	p = 0,7 r = 0,1	p = 0,2 r = -0,3	p = 0,4 r = 0,2	p = 0,03 r = 0,4
	Длинные: (CAG)n ≥ 26 Long: (CAG)n ≥ 26 (n = 3)	p > 0,9 r = 0,5	p > 0,9 r = 0,5	p > 0,9 r = 0,5	p = 0,3 r = 1,0	p > 0,9 r = 0,5

Таблица 5. Значения FDR и уровни статистической значимости для групп мужчин с нормозооспермией (контроль) и пациентов с патозооспермией без AZFc делеций и с частичными AZFc делециями, рассчитанные при помощи критерия Спирмена и поправки Бенджамини–Хохберга

Table 5. FDR values and the significance levels for groups of normozoospermic men (control) and pathozoospermic patients without AZFc deletions and with partial AZFc deletions, calculated using the Spearman criterion and the Benjamini–Hochberg correction

Мужчины с нормозооспермией Normozoospermic men		Пациенты с патозооспермией Pathozoospermic patients		
FDR, p	p	FDR, p	Без частичных делеций AZFc, p Without partial AZFc deletions, p	С частичными делециями AZFc, p With partial AZFc deletions, p
0,005	0,006	0,003	0,01	0,03
0,01	0,1	0,006	0,1	0,2
0,015	0,2	0,009	0,1	0,3
0,02	0,3	0,012	0,1	0,4
0,025	0,4	0,015	0,2	0,6
0,03	0,4	0,018	0,2	0,6
0,035	0,5	0,021	0,3	0,7
0,04	0,6	0,024	0,3	0,8
0,045	0,8	0,027	0,4	0,8
0,05	0,8	0,030	0,6	0,8
–	–	0,033	0,7	>0,9
–	–	0,036	0,7	>0,9
–	–	0,039	0,8	>0,9
–	–	0,042	0,9	>0,9
–	–	0,045	0,9	>0,9

Обсуждение

В настоящей работе исследован CAG-полиморфный локус в экзоне 1 гена *AR* у российских мужчин с патозооспермией с наличием и отсутствием микроделений Y-хромосомы в регионе AZFc и мужчин с нормозооспермией, а также влияние данных генетических факторов и их сочетания на сперматологические показатели. Влияние CAG-полиморфизма гена *AR* на мужскую фертильность и сперматогенез исследовано на различных выборках мужчин различных популяций и этнических групп [7–14]. Ряд авторов также указывают на повышенную частоту коротких и длинных аллельных вариантов по числу CAG-повторов гена *AR* у пациентов с мужским бесплодием, связанным с патозооспермией, по сравнению со здоровыми (фертильными) мужчинами и мужчинами с нормозооспермией [10, 25–29].

Возможно, отдельные аллельные варианты гена *AR* (кроме полной мутации – количества CAG-повторов 42 и более у пациентов с болезнью Кеннеди) также могут иметь выраженное негативное влияние на сперматогенез. Однако влияние отдельных CAG-аллельных вариантов гена *AR* на сперматогенез, показатели эякулята и мужскую фертильность недостаточно исследовано. В данном исследовании отмечена более высокая частота аллеля с 25 тринуклеотидными повторами у мужчин с азооспермией и пациентов с нарушением фертильности с наличием делеции *gr/gr*. В некоторых исследованиях также выявлена повышенная частота данного аллеля гена *AR* в группе с патозооспермией, однако авторы не обратили на это внимание, возможно в связи с небольшим размером исследованных выборок [8, 30]. Ранее нами было отмечено различие по частоте аллеля (CAG) $n=25$ гена *AR* у пациентов с патозооспермией и мужчин с нормозооспермией [11, 14]. Частота данного аллеля наиболее высока у пациентов с азооспермией (18,1 %) и выше по сравнению с пациентами с нормозооспермией (8,4 %), а также с общей выборкой пациентов с патозооспермией (2,6–9,5 %). В исследованной нами выборке у пациентов с патозооспермией и наличием делеции *gr/gr* аллель (CAG) $n=25$ обнаружен также с повышенной по сравнению с контролем частотой (16,2 %), что, возможно, обусловлено высокой долей пациентов с азооспермией среди носителей данных микроделений Y-хромосомы.

Очевидно, что полиморфизм числа CAG-повторов гена *AR* является только одним из многочисленных генетических факторов, влияющих на сперматогенез и мужскую фертильность, однако его вклад в генетический контроль сперматогенеза и мужской фертильности в целом невелик. Влияние других генетических факторов на мужскую фертильность в их сочетании с данным полиморфизмом исследовано в небольшом числе работ. Так, O. Vatiha и соавт. исследовали CAG-полиморфизм гена *AR* и микроделении локуса AZF Y-хромосомы у мужчин с бесплодием и фертильных

мужчин [13]. Выборку составляли 142 пациента с необструктивной формой азооспермии, а контрольную группу – 145 мужчин с нормозооспермией. Среднее количество CAG-повторов у мужчин с азооспермией и нормозооспермией статистически значимо не различалось. Микроделении Y-хромосомы детектированы у 4,93 % пациентов с азооспермией и не обнаружены в контрольной группе. Авторы не выявили связи между длиной полиглутаминового тракта в AP и наличием азооспермии. Следует учесть, что авторы не исследовали частичные AZF-делеции, а только клинически значимые (полные) типы микроделений Y-хромосомы, которые не встречаются у пациентов с нормозооспермией [15–17, 20, 22].

Н.Ю. Сафиной и соавт. исследованы различные генетические нарушения и факторы мужского бесплодия (хромосомные аномалии, микроделении Y-хромосомы, в том числе частичные делеции региона AZFc, патогенные варианты гена *CFTR* и CAG-повторов гена *AR*), а также их влияние на выраженность патозооспермии у мужчин с бесплодием в браке [31]. Авторами исследована встречаемость сочетания (двух и более) генетических факторов нарушения мужской фертильности, в том числе длинных CAG-аллелей гена *AR* и микроделений Y-хромосомы. У 1 из 200 пациентов с патозооспермией обнаружено совместное наличие делеции *b2/b3* и длинного аллеля гена *AR* ((CAG) $n=30$). Следует отметить, что авторы не оценивали влияние на сперматологические показатели различных аллелей гена *AR*, в том числе в зависимости от наличия/отсутствия микроделений Y-хромосомы.

Микроделении длинного плеча Y-хромосомы, частично захватывающие регион AZFc (*b1/b3*, *b2/b3*, *gr/gr* и др.), приводят к потере части генов данной области. AZFc-регион имеет размер 3,5 млн пар нуклеотидов и содержит 12 генов/транскрипционных единиц, включая *DAZ*, *CDY1*, *BPY2*, *GOLGA2LY*, *CSPG4P1Y* и *TTY4* [16, 18–20]. Частичные делеции региона AZFc могут иметь различное влияние на сперматогенез, эффект которого варьирует от нормального количества сперматозоидов до их отсутствия, в отличие от полной делеции региона AZFc (делеции *b2/b4*), приводящей к необструктивной азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени [15, 16, 20–22]. Делеции *b2/b3* и *gr/gr* являются наиболее распространенными типами частичных делеций региона AZFc, их частота у российских мужчин с бесплодием составляет 7,95 и 3,5 % соответственно [11]. Делеция *b2/b3* характерна для N-галлогруппы Y-хромосомы, встречающейся с более высокой частотой у мужчин северной части Евразии [19]. Вследствие мультикопийности генов региона AZFc потеря части их копий может не оказывать патогенного эффекта на сперматогенез и мужскую фертильность [16, 20]. Поэтому данные полиморфные микроделеционные варианты Y-хромосомы не являются патогенными,

несмотря на то что частичные делеции региона AZFc, в частности делеции b2/b3 и gr/gr, удаляют 1,8 и 1,6 млн пар нуклеотидов соответственно, т.е. около половины всех генов региона AZFc [21, 22]. Однако их наличие несколько увеличивает риск нарушения сперматогенеза и сперматологических показателей, в частности снижения общего количества сперматозоидов и доли прогрессивно подвижных сперматозоидов [21].

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии повышенной частоты встречаемости коротких CAG-аллелей гена AR у пациентов с патозооспермией. Частота встречаемости коротких аллелей в группе с нарушением фертильности независимо от наличия или отсутствия в генотипе частичной делеции AZFc выше, чем в группе контроля (нормозооспермия). Полученные данные также свидетельствуют, что у мужчин с нарушением фертильности наличие некоторых CAG-аллелей гена AR сопровождается более выраженными

сперматологическими нарушениями как в отношении количественных, так и качественных показателей сперматозоидов. У мужчин с азооспермией, а также у пациентов с различными формами патозооспермии с наличием делеции gr/gr выявлена повышенная частота аллеля (CAG)_n = 25 по сравнению с нормозооспермией и с общей выборкой с пациентов патозооспермией. Однако не обнаружено статистически значимой корреляции между количеством CAG-аллелей и сперматологическими показателями как в группе без микроделеций, так и в группе с микроделециями Y-хромосомы. Возможно, отсутствие корреляции связано с относительно небольшой выборкой сперматологически обследованных пациентов с наличием частичных делеций региона AZFc. Для оценки вклада CAG_n-полиморфного локуса гена AR в фертильность необходимы дальнейшие исследования взаимодействия различных генетических факторов, вовлеченных в этиологию нарушения сперматогенеза и мужского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018;15(6):369–84. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3.
2. Tahmasbpour E., Balasubramanian D., Agarwal A. A multifaceted approach to understanding male infertility: Gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *J Assist Reprod Genet* 2014;31(9):1115–37. DOI: 10.1007/s10815-014-0280-6.
3. Loy C.J., Yong E.L. Sex, infertility and the molecular biology of the androgen receptor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13(3):315–21. DOI: 10.1097/00001703-200106000-00012.
4. Yong E.L., Loy C.J., Sim K.S. Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(1):1–7. DOI: 10.1093/humupd/dmg003.
5. Holdcraft R.W., Braun R.E. Androgen receptor function is required in Sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids. *Development* 2004;131(2):459–67. DOI: 10.1242/dev.00957.
6. Hasani N., Meybodi A.M., Rafeae A. et al. Spermatogenesis disorder is associated with mutations in the ligand-binding domain of an androgen receptor. *Andrologia* 2019;51(10):e13376. DOI: 10.1111/and.13376.
7. Lubahn D.B., Joseph D.R., Sar M. et al. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol* 1988;2(12):1265–75. DOI: 10.1210/mend-2-12-1265.
8. Tse J.Y.M., Liu V.W.S., Yeung W.S.B. et al. Molecular analysis of the androgen receptor gene in Hong Kong Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet* 2003;20(6):227–33. DOI: 10.1023/a:1024107528283.
9. Milatiner D., Halle D., Huerta M. et al. Associations between androgen receptor CAG repeat length and sperm morphology. *Hum Reprod* 2004;19(6):1426–30. DOI: 10.1093/humrep/deh251.
10. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01084.x.
11. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Влияние CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматогенез у мужчин с бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;16(4):55–61. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. An influence of androgen receptor (AR) gene CAG-polymorphism on spermatogenesis in infertile men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;16(4):55–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-55-61.
12. Pan B., Li R., Chen Y. et al. Androgen receptor (AR)-CAG trinucleotide repeat length and idiopathic male infertility: a case-control trial and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e2878. DOI: 10.1097/MD.0000000000002878.
13. Batiha O., Haifawi S., Al-Smadi M. et al. Molecular analysis of CAG repeat length of the androgen receptor gene and Y chromosome microdeletions among Jordanian azoospermic infertile males. *Andrologia* 2018;50(4):e12979. DOI: 10.1111/and.12979.
14. Меликян Л.П., Близнетц Е.А., Поляков А.В. и др. Полиморфизм CAG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора у российских мужчин с нормозооспермией и патозооспермией. *Генетика* 2020;56(8):974–80. [Melikyan L.P., Bliznetz E.A., Polyakov A.V. et al. Polymorphism of CAG repeats in exon 1 of the androgen receptor gene in Russian men with various forms of pathozoospermia. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2020;56(8):974–80. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S001667582008010X.
15. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5(7):933–43. DOI: 10.1093/hmg/5.7.933.
16. Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Brown L.G. et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet* 2001;29(3):279–86. DOI: 10.1038/ng757.

17. Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M. et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology* 2014;2(1):5–19. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x.
18. Repping S., Skaletsky H., Brown L. et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet* 2003;35(3):247–51. DOI: 10.1038/ng1250.
19. Repping S., van Daalen S.K., Korver C.M. et al. A family of human Y chromosomes has dispersed throughout northern Eurasia despite a 1.8-Mb deletion in the azoospermia factor c region. *Genomics* 2004;83(6):1046–52. DOI: 10.1016/j.ygeno.2003.12.018.
20. Navarro-Costa P., Gonçaves J., Plancha C.E. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update* 2010;16(5):525–42. DOI: 10.1093/humupd/dmq005.
21. Rozen S.G., Marszałek J.D., Irenze K. et al. AZFc deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes. *Am J Hum Genet* 2012;91(5):890–96. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.09.003.
22. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFc-региона. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(2):48–57. [Characteristics of spermatogenesis in infertile men with the AZFc region deletions. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(2):48–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-2-48-57.
23. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Пер. с англ. Н.П. Макарова, научн. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 291с. [WHO instruction on studies and processing of human ejaculate. 5th edn. Transl. from English by N.P. Makarov, ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. 291p. (In Russ.)].
24. Шагина О.А., Миронович О.Л., Забненкова В.В. и др. Экспансия CAG-повтора в экзоне 1 гена *AR* у больных спинальной амиотрофией. *Медицинская генетика* 2017;16(9):31–6. [Shchagina O.A., Mironovich O.L., Zabnenkova V.V. et al. CAG expansion in exon 1 of the *AR* gene in Russian spinal atrophy patients. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2017;16(9):31–6 (In Russ.)].
25. von Eckardstein S., Syska A., Gromoll J. et al. Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2585–90. DOI: 10.1210/jcem.86.6.7608.
26. Komori S., Kasumi H., Kanazawa R. et al. CAG repeat length in the androgen receptor gene of infertile Japanese males with oligozoospermia. *Mol Hum Reprod* 1999;5(1):14–6. DOI: 10.1093/molehr/5.1.14.
27. Mifsud A., Sim C.K., Boettger-Tong H. et al. Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility. *Fertil Steril* 2001;75(2):275–81. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01693-9.
28. Boroujeni P.B., Firouzi V., Moradi S.Z. et al. Study of trinucleotide expansions and expression of androgen receptor in infertile men with abnormal spermogram referred to Royan institute. *Andrologia* 2018;50(10):e13121. DOI: 10.1111/and.13121.
29. 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. DOI: 10.1007/s10815-014-0221-4.
30. Фесай О.А., Кравченко С.А., Тьркус М.Я. и др. CAG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигозооспермией из Украины. *Цитология и генетика* 2009;43(6):45–51. [Fesai O.A., Kravchenko S.A., Tyrkus M.Ya. et al. Androgen receptor CAG gene polymorphism among azoospermic and oligozoospermic men from Ukraine. *Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics* 2009;43(6):45–51. (In Russ.)].
31. Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б. и др. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(2):40–51. [Safina N.Yu., Yamandi T.A., Chernykh V.B. Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermato-logical characteristics of men with fertility failures. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(2):40–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51.

Вклад авторов

Л.П. Меликян: формирование выборки пациентов, выполнение молекулярно-генетического исследования, сбор и анализ полученных данных; анализ научной литературы; написание текста рукописи;
Е.А. Близнац: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ его результатов;
М.И. Штаут: спермиологическое исследование, анализ данных;
А.О. Седова: спермиологическое исследование;
Т.М. Сорокина: клиническое обследование и отбор пациентов для исследования;
Л.Ф. Курило: анализ данных спермиологического исследования, редактирование текста рукописи;
А.В. Поляков: разработка методики и руководство молекулярно-генетическим исследованием, редактирование текста рукописи;
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, анализ научной литературы, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

L.P. Melikyan: forming a sample of patients, performing molecular genetic research, collecting and analyzing the data obtained; analyzing scientific literature; writing the text of the manuscript;
E.A. Bliznetz: performing a molecular genetic study, analyzing its results;
M.I. Shtaut: spermological research, data analysis;
A.O. Sedova: spermological research;
T.M. Sorokina: clinical examination and selection of patients for research;
L.F. Kurilo: analysis of spermological research data, editing of the manuscript text;
A.V. Polyakov: development of methodology and guidance of molecular genetic research, editing of the text of the manuscript;
V.B. Chernykh: development of research design, analysis of scientific literature, writing and editing of the manuscript text.



ORCID авторов / ORCID of authors

Л.П. Меликян / L.P. Melikyan: <https://orcid.org/0000-0003-2029-9890>

М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>

А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>

Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>

Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>

А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Financing. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia for N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.