Исследование влияния CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматологические показатели у российских мужчин

Меликян Л.П., Близнец Е.А., Штаут М.И., Седова А.О., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков А.В., Черных В.Б.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522, г. Москва, ул. Москворечье,1

Полиморфизм САG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора (*AR/HUMARA*) ассоциирован с патозооспермией и нарушением мужской фертильности, однако его влияние на сперматогенез и показатели семенной жидкости недостаточно изучено. В статье представлены результаты исследования влияния количества САG-повторов гена *AR* на показатели спермограммы у российских мужчин с бесплодием в браке, связанным с патозооспермией (n=451), и у мужчин с нормозооспермией – контрольная группа (n=131). Не выявлено зависимости концентрации и общего количества сперматозоидов в эякуляте, доли (%) прогрессивно подвижных (PR), морфологически нормальных и живых сперматозоидов от количества САG-повторов гена андрогенового рецептора. У пациентов с тератозооспермией количество САG-повторов статистически значимо выше, чем у мужчин без тератозооспермии (22,37±3,20 против 22,15±3,12; *p*=0,02).

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

Для цитирования: Меликян Л.П., Близнец Е.А., Штаут М.И., Седова А.О., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков А.В., Черных В.Б. Исследование влияния САG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (*AR*) на сперматологические показатели у российских мужчин. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 19-31.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.19-31

Автор для корреспонденции: Черных Вячеслав Борисович; **e-mail:** chernykh@med-gen.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.09.2020.

Study of the effect of CAG polymorphism of the androgen receptor (AR) gene on spermatological parameters in Russian men

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

Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie str. 1, Moscow 115522, Russia

Polymorphism of CAG repeats in exon 1 of the androgen receptor gene (AR/HUMARA) is associated with pathozoospermia and male sub-/infertility, but its effect on spermatogenesis and seminal fluid parameters is under evaluated. The article presents the results of a study of CAG repeats in AR gene on semen parameters in Russian male patients from infertile couples with pathozoospermia (n = 451), and in normozoospermic men, a control group (n = 131). The analysis of the groups revealed no dependence of the concentration indices, the total amount and amount (%) of progressively motile («PR»), morphologically normal and live spermatozoa from the number of CAG repeats of the AR gene. Teratozoospermic patients have statistically significantly higher number of CAG repeats, than men without teratozoospermia (22.37 \pm 3.20 versus 22.15 \pm 3.12; p = 0.02).

Keywords: androgen receptor, male infertility, spermatogenesis, pathozoospermia, male fertility, trinucleotide repeats.

For citation: Melikyan L.P., Bliznetz E.A., Shtaut M.I., Sedova A.O., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Polyakov A.V., Chernykh V.B. Study of the effect of CAG polymorphism of the androgen receptor (AR) gene on spermatological parameters in Russian men. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 19-31. (In Rus.). **DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.10.19-31

Corresponding author: Chernykh Vyacheslav; e-mail: chernykh@med-gen.ru

Funding. The work was performed within the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education for the Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interests: The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 10.09.2020.

Введение

арушение фертильности диагностируют у 7% мужчин, при этом в 40—50% случаев бесплодия в браке отмечают наличие «мужского фактора», связанного с патозооспермией [1—3]. Одним из распространенных этиологических факторов в нарушении мужской фертильности является дефицит андрогенов. Они играют существенную роль в регуляции развития и функции мужской репродуктивной системы и сперматогенеза, воздействуя на гены-мишени через активацию андрогенового рецептора.

Андрогеновый рецептор (АР) является лиганд-зависимым фактором транскрипции, который связывается с андрогенами и необходим для развития половой системы по мужскому типу, созревания мужских половых клеток и мужской фертильности [4, 5]. Дефекты структуры и функции АР приводят к разным генетическим заболеваниям. Так, мутации в гене *AR* ответственны за развитие полной формы нечувствительности к андрогенам (androgen insensitivity syndrome, AIS) — синдрома тестикулярной феминизации (синдром Морриса) и более мягких форм нечувствительности к андрогенам (например, синдрома Рейфенштейна), спинобульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди), а также рака предстательной железы [4, 6].

Поскольку АР играет важную роль в реализации влияния андрогенов на развитие и функцию органов мужской репродуктивной системы, дефекты его функции являются одной из причин мужского бесплодия и фактором нарушения сперматогенеза и снижения фертильности у мужчин.

Ген AP (androgen receptor gene, AR/HUMARA; OMIM#313700) расположен на X-хромосоме в локусе Xq12, имеет размер 90 т.п.н. и содержит 8 экзонов. Белок, кодируемый геном AR, имеет три основных домена: N-концевой трансактивирующий домен, кодируемый экзоном 1, ДНК-связывающий домен, кодируемый экзонами 2 и 3, и лиганд (андроген)-связывающий домен (LBD), кодируемый экзонами 4—8 [4, 6, 7]. В экзоне 1 расположены вариабельные по количеству тринуклеотидные CAG-повторы, кодирующие полиглутаминовый тракт в полипептидной цепи андрогенового рецептора. В норме длина (CAG)п в гене AR варьирует от 7 до 37 повторов [4, 7-9].

Во многих исследованиях показана ассоциация САG-полиморфизма гена AR с бесплодием и снижением фертильности у мужчин, связанным с патозооспермией [4, 10]. Однако в обследованных ранее выборках мужчин из различных популяций/этнических групп наличие или отсутствие связи между количеством САG-повторов и сперматологическими пока-

зателями однозначно не установлено. Влияние количества САG-повторов в гене AR на количественные и качественные показатели сперматозоидов исследовали ранее на небольших группах мужчин, однако не удалось выявить корреляцию между числом повторов и определенными показателями эякулята [11]. Несоответствие результатов, полученных исследователями, вероятно, связано с различиями в критериях формирования выборок пациентов и контрольных групп, относительно небольшими их размерами и этническими особенностями [4, 10-13]. Поэтому для оценки влияния CAG-повторов гена AR на состояние сперматогенеза, показатели семенной жидкости и мужскую фертильность необходимо сравнительное исследование у пациентов с различными сперматологическими диагнозами/формами патозооспермии и у мужчин с нормозооспермией.

Целью работы являлось исследование влияния CAG-полиморфизма гена AR на показатели спермограммы у российских мужчин.

Материалы и методы

В группу пациентов с нарушением фертильности отобран 591 неродственный российский мужчина в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст $-33,2\pm5,5$ лет. Критериями включения в выборку являлись бесплодие в браке и репродуктивный возраст, а также наличие патозооспермии неясного генеза. Все обследованные мужчины были репродуктивного возраста, большинство были русскими. Пациентов с установленными генетическими причинами бесплодия, в том числе имеющих аномалии кариотипа, микроделеции Y-хромосомы, патогенные варианты гена CFTR и негенетические причины бесплодия (вазэктомия, орхит/эпидидимит, травмы половых органов и другие) не включали в исследование. Контрольную группу составил 131 неродственный соматически здоровый российский мужчина с нормозооспермией в возрасте от 22 до 45 лет, средний возраст $-32,9\pm5,0$ лет.

Всем мужчинам, участвовавшим в исследовании, выполняли спермиологический анализ согласно рекомендациям Руководства ВОЗ по исследованию эякулята [14].

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Анализ полиморфизма (GAG)п повтора в экзоне 1 гена *AR* проводили методом ПЦР-ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов) в соответствии с утвержденной и апробированной медицинской технологией

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» [15].

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБНУ «МГНЦ». От каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполняли с помощью различных методов (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Фишера и Спирмена), используя компьютерные программы Statistica, версия 10 (Dell Inc., США) и GraphPad Prism, версия 7 (GraphPad Software Inc., США). Наличие значимых различий между группами и подгруппами определяли при значении p < 0.05.

Результаты

Согласно результатам спермиологического исследования сформированы группы пациентов с различными формами патозооспермии: с азооспермией (n=105), олигозооспермией тяжелой степени с количеством сперматозоидов менее 5 млн/мл (n=157), олигозооспермией умеренной степени с концентрацией сперматозоидов 5-14,9 млн/мл (n=136) и астено-/тератозооспермией (n=158). Контрольную группу составил 131 мужчина с нормозооспермией (n=158).

Количество САG-повторов в экзоне 1 гена AR в группах пациентов с патозооспермией и мужчин с нормозооспермией варьировало от 7 до 37 и от 18 до 31, соответственно. По числу (n) САG-повторов выделены три группы аллелей: «короткие» (n \leq 18), «средние» (n=19-25) и «длинные» (n \geq 26). Медиана числа тринуклеотидных повторов у мужчин с азооспермией равнялась 23, для других групп с патозооспермией и в контроле она составила 22. При сравнении групп с различными формами

патозооспермии с контролем статистически значимых различий между группами по количеству CAG-повторов не обнаружено. В группе пациентов с азооспермией отмечена более высокая (18,1%) частота аллеля (CAG)n, n=25 по сравнению с другими группами пациентов с патозооспермией (2,6-9,5%) и контроле (8,4%) (табл. 1).

При оценке влияния CAG-полиморфизма гена *AR* на такие сперматологические показатели, как количество прогрессивно подвижных (PR), морфологически нормальных и живых сперматозоидов не учитывали образцы с отсутствием сперматозоидов в эякуляте или их крайне низкой концентрацией — менее 0,5 млн/мл). Поэтому при анализе данных параметров эякулята из группы пациентов с нарушением фертильности исключены мужчины с азооспермией или крайне тяжелой олигозооспермией, а вышеназванные качественные показатели сперматозоидов анализировали у 468 мужчин с патозооспермией. В контрольной группе (нормозооспермия) количественные и качественные показатели сперматозоидов в зависимости от количества САG-повторов оценивали у всех мужчин.

Используя критерий Фишера (табл. 2) и поправку на множественное сравнение Бенджамини-Хохберга (FDR) при разных значениях вероятности (p <0,0125; <0,025; <0,0375; <0,05) (табл. 3), выявили статистически значимое различие по частоте встречаемости САG-повторов п \leq 18 при сравнении пациентов с олигозооспермией тяжелой степени, олигозооспермией умеренной степени и азооспермией с контрольной группой (мужчины с нормозооспермией), при этом значение p составило 0,0111; 0,0180; 0,0372, соответственно. Это указывает на повышенную частоту «коротких» САG-повторов у пациентов с мужским бесплодием, связанным с снижением количества сперматозоидов в эякуляте и их отсутствием.

Таблица 1 САG-повторы в экзоне 1 гена AR у мужчин с различными формами патозооспермии и с нормозооспермией (контроль)

Группа и количество	Количество	Медиана, Ме	CAG-аллели гена <i>AR</i> , n(%)			
	(Квартили 25%- 75%)	«короткие» (п≤18)	«средние» (n=19-25)	«длинные» (п≥26)	аллель (CAG) n=25	
Азооспермия, n=105	15-31	23 (20-25)	9 (8,6%)	84 (80,0%)	12 (11,4%)	19 (18,1%)
Олигозооспермия тя- желой степени, n=192	12-33	22 (20-24)	18 (9,4%)	152 (79,2%)	22 (11,4%)	5 (2,6%)
Олигозооспермия умеренной степени, n=136	7-37	22 (20-24)	13 (9,5%)	105 (77,2%)	18 (13,2%)	13 (9,5%)
Астено-/ тератозоо- спермия, n=158	13-30	22 (21-24)	10 (6,3%)	128 (81,0%)	20 (12,6%)	14 (8,8%)
Нормозооспермия (контроль), n=131	18-31	22 (21-24)	3 (2,3%)	107 (81,7%)	21 (16,0%)	11 (8,4%)

Диаграммы рассеяния значений сперматологических показателей (общее количество, концентрация, количество (%) живых, морфологически нормальных и прогрессивно подвижных сперматозоидов) в зависимости от количества САG-повторов в группах мужчин с патозооспермией и нормозооспермией (контроль) приведены на рис. 1 и 2, соответственно. При анализе основных сперматологических показателей не обнаружена их корреляции с количеством САG-повторов ни в выборке пациентов с нарушением фертильности, связанным с патозооспермией, ни в контрольной группе. При этом значения корреляции (*r*) составили от —0,06 до 0,14, не достигнув уровня статистической значимости ни в одном из анализов. Только при оцен-

ке зависимости количества прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов в эякуляте от количества CAGповторов значение вероятности близко к значимому, и составило p=0,07, при этом значение коэффициента корреляции являлось низким r=0,08 (рис. 1Д).

Обсуждение

Функция АР связана с его взаимодействем с андрогенными гормонами и последующими регулируемыми ими процессами. Классический механизм пути передачи сигнала от андрогенов реализуется, когда лиганд (стероидный гормон) диффундирует в клетку и связывается с АР, затем лиганд-рецепторный ком-

Таблица 2 Значения критерия Фишера при сравнении групп пациентов с патозооспермией и с нормозооспермией (контроль)

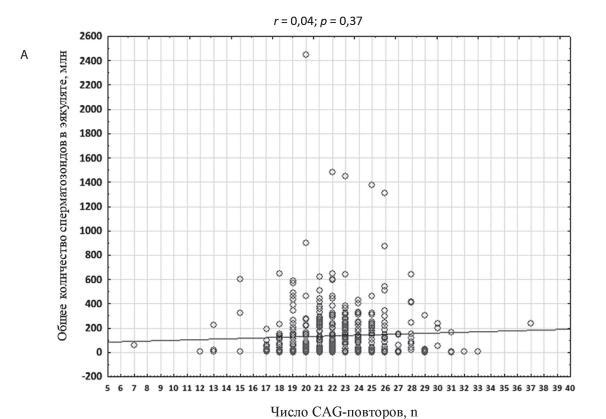
Группы	Нормозооспермия, n=131						
с нарушением фертильности	Варианты (CAG)n повторов	«короткие» п≤18	«средние» n=19-25	«длинные» п≽26	n=25		
Азооспермия n=105	«короткие» (п≤18), (105/9; 131/3)	0,0372					
	«средние» (n=19-25), (105/84; 131/107)		0,7424				
	«длинные» (n≥26), (105/12; 131/21)			0,3493			
	n=25, (105/19; 131/11)				0,0310		
Олигозооспермия тяжелой степени n=192	«короткие» (п≤18), (192/18; 131/3)	0,0111					
	«средние» (n=19-25), (192/152; 131/107)		0,6701				
	«длинные» (n≥26), (192/22; 131/21)			0,2469			
	n=25, (192/5; 131/11)				0,0333		
Олигозооспермия умеренной степени n=136	«короткие» (п≤18), (136/13; 131/3)	0,0180					
	«средние» (n=19-25), (136/105; 131/107)		0,4494				
	«длинные» (п≥26), (136/18; 131/21)			0,6039			
	n=25, (136/13; 131/11)				0,8318		
Астено- /тератозооспермия n=158	«короткие» (п≤18), (158/10; 131/3)	0,1526					
	«средние» (n=19-25), (158/128; 131/107)		>0,9999				
	«длинные» (n≥26), (158/20; 131/21)			0,4986			
	n=25, (158/14; 131/11)				>0,9999		

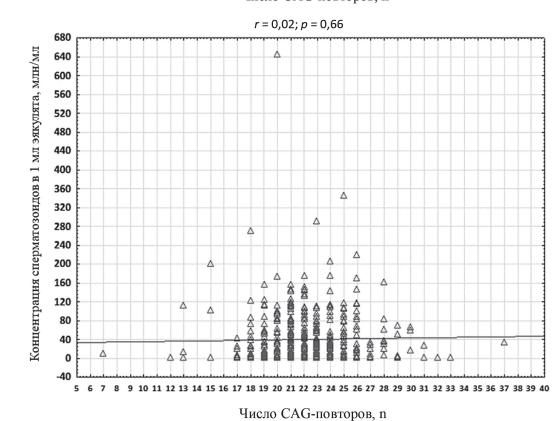
 Таблица 3

 Применение поправки на множественное сравнение Бенджамини-Хохберга (FDR) для таблицы с критерием Фишера

FDR p<0,0125	«короткие» п≤18, <i>p</i>	«средние» n=19-25, <i>p</i>	«длинные» п≥26, <i>р</i>	n=25, p
0,0125	0,0111	0,4494	0,2469	0,0310
0,025	0,0180	0,6701	0,3493	0,0333
0,0375	0,0372	0,7424	0,4986	0,8318
0,05	0,1526	>0,9999	0,6039	>0,9999

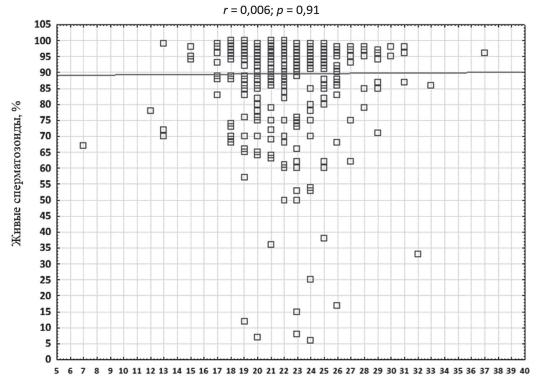
Б



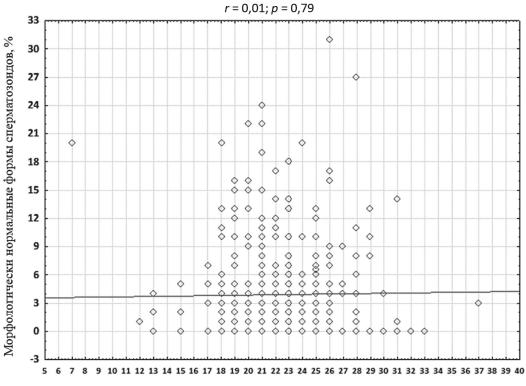




Γ



Число CAG-повторов, n



Число CAG-повторов, n

Д

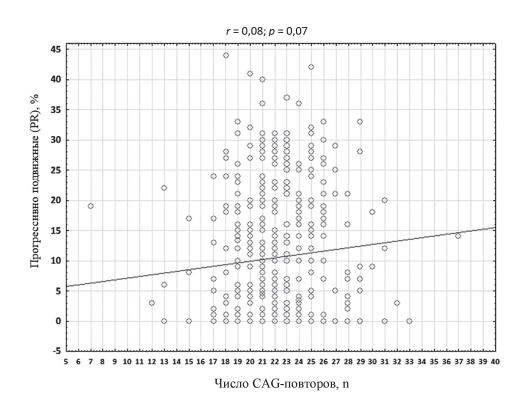
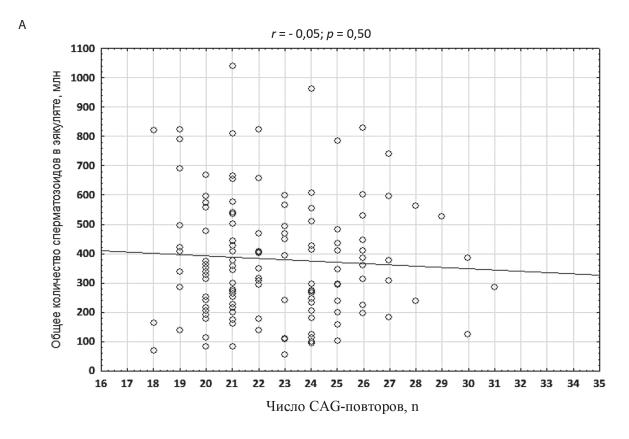


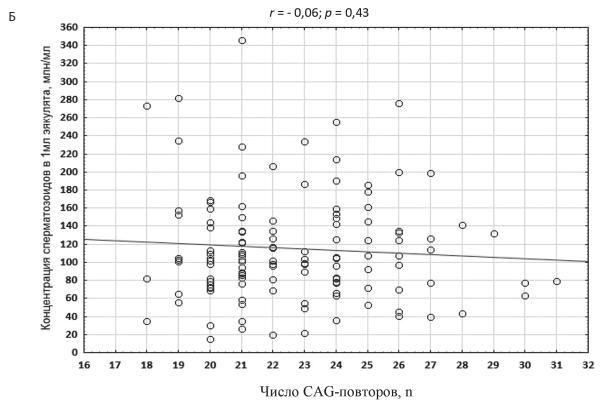
Рис. 1. Диаграммы рассеяния значений различных сперматологических показателей в зависимости от количества САG-повторов в группе мужчин с патозооспермией: А – количество сперматозоидов в эякуляте, Б – концентрация сперматозоидов, млн/мл, В – количество (%) живых сперматозоидов, Г – количество (%) морфологически нормальных сперматозоидов, Д – количество (%) прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов.

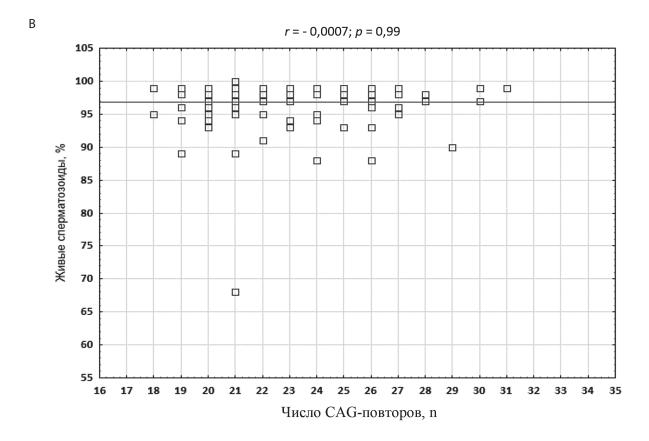
плекс транслоцируется в ядро, где он взаимодействует с элементами андрогенного ответа (androgen response elements, ARE) в регуляторных областях генов, чтобы модифицировать их экспрессию [9]. Нарушение реализации этих процессов приводит к полной или неполной нечувствительности к андрогенам, а мягкие формы нарушений – к мужскому бесплодию или снижению фертильности [9]. Аминокислотные замены в лиганд-связывающем домене АР приводят к нарушению сперматогенеза и бесплодию у мужчин в результате нарушения взаимодействия между белками коактиваторами и рецепторными доменами [7, 16]. Показано, что длина полиглутаминового тракта АР может влиять на функцию белка, при этом отмечается прямая зависимость между количеством САG-повторов и уровнем стероидных гормонов в крови [7, 16, 17]. Так, у взрослых мужчин с болезнью Кеннеди, возникающей вследствие клинически значимой экспансии тринуклеотидных повторов гена AR (при количестве САG-повторов 40 и более), отмечают нарушения сперматогенеза вплоть до его полного угнетения (необструктивной азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени), развитие признаков первичного гипогонадизма, гипотрофию яичек, снижение уровня тестостерона в крови [7, 18]. Исследования *in vitro* продемонстрировали негативное влияние увеличенного числа CAG-повторов на функцию AP [19].

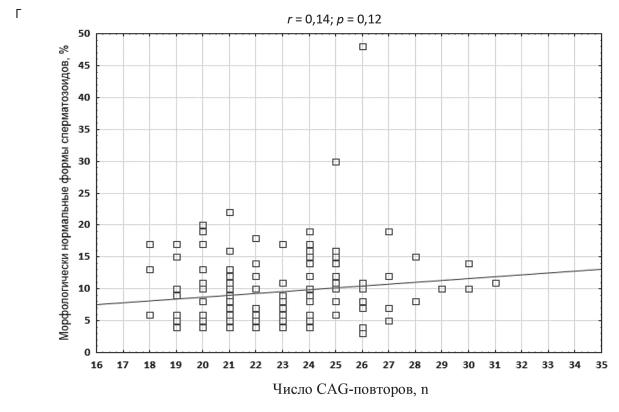
Некоторые авторы указывают, что не только длинные, но и короткие (менее 16 повторов) варианты САG-полиморфизма гене *AR* ассоциированы риском нарушения сперматогенеза, бесплодием и ранним старением у мужчин. Это связано с высоким уровнем тестостерона, который, в свою очередь, подавляет фолликулостимулирующий гормон и воздействует на клетки Сертоли, регулируя процессы сперматогенеза [7, 16, 20, 21]. Варианты андрогенового рецептора со сниженным количеством САG-повторов у мужчин с раком предстательной железы отмечают чаще, чем у здоровых мужчин [22, 23, 24].

Исследования, проводившиеся на выборках мужчин из разных популяций и этнических групп (Европа, Америка, Китай, Япония), выявили некоторые различия САG-полиморфизма гена *AR* между пациентами с мужским бесплодием и фертильными мужчинами









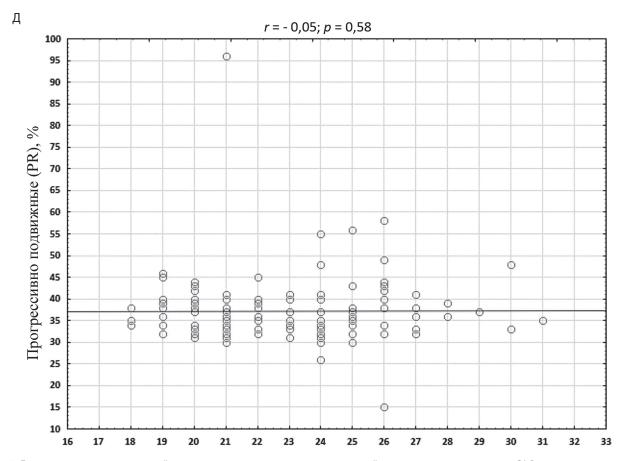


Рис. 2. Диаграммы рассеяния значений различных сперматологических показателей в зависимости от количества САG-повторов в группе мужчин с нормозооспермией: А – количество сперматозоидов в эякуляте, Б – концентрация сперматозоидов, млн/мл, В – количество (%) живых сперматозоидов, Г – количество (%) морфологически нормальных сперматозоидов, Д – количество (%) прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов.

[4, 9, 12, 20, 25-28]. В частности, ряд авторов указывает, что у мужчин с бесплодием чаще встречаются аллели с количеством САG-повторов 26 и более, что является одним из факторов риска нарушения сперматогенеза и мужской репродуктивной функции [12, 21]. Кроме того, сообщалось о связи между «короткими» аллельными вариантами САG-полиморфизма (16 повторов и менее) и мужским бесплодием, связанным с нарушением сперматогенеза и патозооспермией [4, 9, 21, 28].

В исследованной выборке российских мужчин не обнаружено повышенной частоты встречаемости «длинных» (количество CAG-повторов 26 и более) аллелей гена AR у мужчин с нарушением фертильности. Как в общей выборке пациентов с патозооспермией, так и в различных ее группах частота «длинных» аллелей (26 CAG-повторов и более) несколько меньше (11,4-13,6%), чем в контрольной группе — у мужчин с нормозооспермией (16%). В отличие от «длинных» CAG-аллелей частота «коротких» аллелей ($n \le 18$) у пациентов с пато-

зооспермией являлась повышенной (в 2-4 раза в зависимости от формы патозооспермии) по сравнению с мужчинами с нормозооспермией. Наибольшая частота «длинных» вариантов гена AR отмечена у пациентов с азооспермией и олигозооспермией, т.е. с более выраженными сперматологическими нарушениями.

Связь «коротких» CAG-аллелей и нарушения мужской фертильности описывают некоторые авторы, при этом частота их носителей в исследованных выборках варьирует от 20 до 16% и менее в зависимости от частоты встречаемости CAG-повторов [13, 28, 29]. В исследованной выборке выявлено значимое отличие от контроля в частотах (CAG)n≤18 в группах с олигозооспермией тяжелой степени, олигозооспермией умеренной степени и с азооспермией. Полученный результат говорит об ассоциации «коротких» CAG-аллелей (с количеством повтором 18 и менее) и различных форм нарушения фертильности, связанных со сниженной концентрацией сперматозоидов в эякуляте.

Исследование влияния CAG-полиморфизма гена AR на параметры эякулята единичны. Так, Milatiner D. и соавт. оценивали следующие показатели спермограммы: концентрацию сперматозоидов, количество подвижных и морфологических нормальных форм в выборке из 172 мужчин из Израиля (разного этнического происхождения), обратившихся в клинику ЭКО по поводу бесплодия в браке [11]. Среди них были 114 пациентов с нарушением фертильности неясного генеза и 58 мужчин с нормозооспермией (которые составили контрольную группу) из супружеских пар с наличием женского фактора или с бесплодием неясного генеза. Авторы обнаружили зависимость количества (%) морфологически нормальных сперматозоидов от длины полиглутаминового тракта АР. При этом среднее число CAG-повторов было больше у пациентов с количеством морфологически нормальных сперматозоидов менее 15% (критерий наличия тератозооспермии по рекомендациям ВОЗ, 1999г.), чем у мужчин с количеством морфологически нормальных сперматозоидов 15% и более (22,19 \pm 0,38 против 21,3 \pm 0,3; p=0,02) [11]. В исследованной нами выборке получены сходные данные, в том числе при сравнении групп с количеством морфологически нормальных сперматозоидов 4% и более и с количеством морфологически нормальных сперматозоидов менее 4% - критерий теаратозооспермии (согласно рекомендациям ВОЗ, 2010г).

В исследованной нами выборке не обнаружена значимая корреляция длины полиглутаминового тракта АР и таких показателей спермограммы, как концентрация и общее количество сперматозоидов в эякуляте, количество (%) прогрессивно подвижных (PR), морфологически нормальных и живых сперматозоидов. Данные, полученные в нашем исследовании, могут быть связаны с количеством пациентов в подгруппах. Так размер выборок пациентов в других исследованиях составлял менее 100 индивидуумов в группе [13, 20, 25, 26]. Возможно, в связи с этим сравнительный анализ групп не позволил получить значимые различия и выявить корреляцию. Выборка в нашем исследовании достаточно репрезентативная и в каждой подгруппе составляла более 100 мужчин, что позволяет считать, что полученные нами результаты являются достоверными.

Особо следует отметить наиболее высокую (18,1%) частоту аллеля (CAG)n=25, зарегистрированную в группе мужчин с азооспермией, и низкую его частоту (2,6%) в группе пациентов с олигозооспермией тяжелой степени. Другие авторы ранее не отмечали относительно высокую частоту данного аллельного варианта гена AR у мужчин с нарушением фертильности и патозооспермией из других популяций и этнических групп.

Возможно, это свидетельствует о наличии определенных различий по данному полиморфному локусу гена AR у российских мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени по сравнению с мужчинами с данными формами патозооспермии из других популяций. Хотя данные формы патозооспермии сперматологически наиболее близки, между ними имеются определенные этиологические и патогенетические различия. Кроме того, нельзя исключить, что эти различия обусловлены особенностями обследованной нами выборки. Поэтому необходимо дальнейшее исследование данного варианта гена AR у мужчин из других популяций и его возможной роли в нарушении сперматогенеза.

Суммируя полученные результаты и данные литературы можно заключить, что количество САG-повторов гена *AR* играет определенную роль в нарушении сперматогенеза и мужской фертильности, по крайней мере, в определенных клинических случаях, таких как синдром Кеннеди, однако вклад его различных аллельных вариантов в этиологию нарушения репродуктивной функции и механизмы этого влияния остаются недостаточно изученным.

Анализ гена AR на патогенные варианты и число CAG-повторов не является строго обязательным при обследовании мужчин с бесплодием. Он может быть рекомендован пациентам с патозооспермией в тех клинических случаях, когда причина нарушения фертильности и мужского бесплодия не выявлена стандартными цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами, пациентам с признаками дефицита андрогенов при нормальном или повышенном уровне тестостерона. В таких случаях мужское бесплодие может быть связано с определенными вариантами гена AR.

Литература

- Dabaja A.A., Schlegel P.N. Medical treatment of male infertility. *Transl. Androl. Urol.* 2014; 3(1): 9-16. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.06.
- Winters B.R., Walsh T.J. The epidemiology of male infertility. *Urol. Clin. North. Am.* 2014; 41(1): 195-204. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.006.
- Smith J.F., Walsh T.J., Shindel A.W. et al. Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *J. Sex. Med.* 2009; 6(9): 2505-2515. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01383.x.
- 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.
- Bain D.L., Heneghan A.F., Connaghan-Jones K.D., Miura M.T. Nuclear receptor structure: implications for function. *Annu. Rev. Physiol.* 2007; 60: 201-220. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905. 160308
- MacLean H.E., Warne G.L., Zajac J.D. Localization of functional domains in the androgen receptor. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1997; 62(4): 233-242. doi: 10.1016/s0960-0760(97)00049-6.

- Меликян Л.П., Черных В.Б. Полиморфизм САG-повторов гена андрогенового рецептора, болезнь Кеннеди и мужское бесплодие. Андрология и генитальная хирургия. 2019; 20(2): 35-39.
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J. Androl.* 2007; 9(2): 147-179. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x.
- O'Hara L., Smith L.B. Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2015; 29(4): 595-605. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.006.
- Ferlin A., Raicu F., Gatta V. et al. Male infertility: role of genetic background. *Reprod. Biomed. Online* 2007; 14(6): 734-45. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60677-3.
- 11. Milatiner D., Halle D., Huerta M. et al. Associations between androgen receptor CAG repeat length and sperm morphology. *Hum. Reprod* 2004; 19(6): 1426-1430. doi: 10.1093/humrep/deh251.
- Pan B., Li R., Chen Y. et al. Genetic Association Between Androgen Receptor Gene CAG Repeat Length Polymorphism and Male Infertility: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(10): e2878. doi: 10.1097/MD.0000000000002878.
- 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): 689-697. doi: 10.1007/s10815-014-0221-4.
- Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с.
- Щагина О.А., Миронович О.Л., Забненкова В.В. и др. Экспансия САG-повтора в экзоне 1 гена АR у больных спинальной амиотрофией. Медицинская генетика 2017; 16(9): 31-36.
- 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.
- Rajpert-De Meyts E., Leffers H., Petersen J.H. et al. CAG repeat length in androgen-receptor gene and reproductive variables in fertile and infertile men. *Lancet* 2002; 359(9300): 44–46. doi: 10.1016/ s0140-6736(02)07280-x.
- La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352(6330): 77-79. doi: 10.1038/352077a0.
- Chamberlain N.L., Driver E.D., Miesfeld R.L. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22(15): 3181-3186. doi: 10.1093/nar/22.15.3181.
- Фесай О.А., Кравченко С.А., Тыркус М.Я. и др. САG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигозооспермией из Украины. *Цитология и генетика*. 2009; 43(6): 45-51.
- Меликян Л.П., Близнец Е.А., Поляков А.В. и др. Полиморфизм САG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора у российских мужчин с нормозооспермией и патозооспермией. Генетика. 2020; 56(8): 1-7.
- 22. Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K. et al. The CAG repeats within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94(7): 3320-3323. doi: 10.1073/pnas.94.7.3320.
- Stanford J.L., Just J.J., Gibbs M. et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1997; 57(6): 1194-1198.
- Hsing A.W., Gao Y.T., Wu G. et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res.* 2000; 60(18): 5111-5116.
- Kukuvitis A., Georgiou I., Bouba I. et al. Association of oestrogen receptor α polymorphisms and androgen receptor CAG trinucleotide repeats with male infertility: a study in 109 Greek infertile men. *Int.*

- *J. Androl.* 2002; 25(3): 149-152. doi: 10.1046/j.1365-2605.2002. 00339 x
- Wallerand H., Rémy-Martin A., Chabannes E. et al. Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility. *Fertil. Steril.* 2001; 76(4): 769-774. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01987-2.
- Михайленко Д.С., Бабенко О.В., Никифорова О.К. и др. Молекулярно-генетический анализ области AZF, гена CFTR и CAG-повтора гена AR у мужчин с бесплодием. Проблемы репродукции 2005; (6): 52–55.
- 28. 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): 327-332. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01084.x.
- Lazaros L., Xita N., Kaponis A. et al. Evidence for association of sex hormone-binding globulin and androgen receptor genes with semen quality. *Andrologia* 2008; 40(3): 186-91. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00835.x.

References

- Dabaja A.A., Schlegel P.N. Medical treatment of male infertility. *Transl. Androl. Urol.* 2014; 3(1): 9-16. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683. 2014.01.06.
- Winters B.R., Walsh T.J. The epidemiology of male infertility. *Urol. Clin. North. Am.* 2014; 41(1): 195-204. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.006.
- Smith J.F., Walsh T.J., Shindel A.W. et al. Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *J. Sex. Med.* 2009; 6(9): 2505-2515. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01383.x.
- 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. *Androlo*gia 2018; 50(4): e12979. doi: 10.1111/and.12979.
- Bain D.L., Heneghan A.F., Connaghan-Jones K.D., Miura M.T. Nuclear receptor structure: implications for function. *Annu. Rev. Physiol.* 2007; 60: 201-220. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905. 160308.
- MacLean H.E., Warne G.L., Zajac J.D. Localization of functional domains in the androgen receptor. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1997; 62(4): 233-242. doi: 10.1016/s0960-0760(97)00049-6.
- Melikian P.L., Chernykh V.B. Polimorfizm CAG-povtorov gena androgenovogo retseptora, bolezn' Kennedi i muzhskoye besplodiye [Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism, Kennedy's disease, and male infertility]. Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery] 2019; 20(2): 35-39. (In Russ.)
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J. Androl.* 2007; 9(2): 147-179. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x.
- O'Hara L., Smith L.B. Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2015; 29(4): 595-605. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.006.
- Ferlin A., Raicu F., Gatta V. et al. Male infertility: role of genetic background. *Reprod. Biomed. Online* 2007; 14(6): 734-45. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60677-3.
- Milatiner D., Halle D., Huerta M. et al. Associations between androgen receptor CAG repeat length and sperm morphology. *Hum. Reprod* 2004; 19(6): 1426-1430. doi: 10.1093/humrep/deh251.
- Pan B., Li R., Chen Y. et al. Genetic Association Between Androgen Receptor Gene CAG Repeat Length Polymorphism and Male Infertility: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(10): e2878. doi: 10.1097/MD.00000000000002878.
- 13. 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): 689-697. doi: 10.1007/s10815-014-0221-4.

- Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke eyakulyata cheloveka. [WHO instruction on studies and processing of human ejaculate].
 5th ed. M.: Kapital Print, 2012. 291 c. (In Russ.)
- Shchagina O.A., Mironovich O.L., Zabnenkova V.V. et al. Ekspansiya CAG-povtora v ekzone 1 gena AR u bol'nykh spinal'noy amiotrofiyey [CAG expansion in exon 1 of the AR gene in Russian spinal atrophy patients]. Meditsinskaya genetika [Medical Genetics] 2017; 16(9): 31-36. (In Russ.)
- 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.
- Rajpert-De Meyts E., Leffers H., Petersen J.H. et al. CAG repeat length in androgen-receptor gene and reproductive variables in fertile and infertile men. *Lancet* 2002; 359(9300): 44–46. doi: 10.1016/ s0140-6736(02)07280-x.
- La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352(6330): 77-79. doi: 10.1038/352077a0.
- Chamberlain N.L., Driver E.D., Miesfeld R.L. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22(15): 3181-3186. doi: 10.1093/nar/22.15.3181.
- Fesai O.A., Kravchenko S.A., Tyrkus M.Ya. et al. CAG-polimorfizm gena androgenovogo retseptora u muzhchin s azoospermiyey i oligozoospermiyey iz Ukrainy [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.)
- 21. Melikyan P.L., Bliznetz E.A., Polyakov A.B. et al. Polimorfizm CAG-povtorov v ekzone 1 gena androgenovogo retseptora u rossiyskikh muzhchin s normozoospermiyey i patozoospermiyey [CAG repeat polymorphism in exon 1 of the androgen receptor gene in Russian men with normozoospermia and pathozoospermia]. Genetika [Russian Journal Of Genetics] 2020; 56(8): 1-7. (In Russ.)

- Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K. et al. The CAG repeats within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94(7): 3320-3323. doi: 10.1073/pnas.94.7.3320.
- Stanford J.L., Just J.J., Gibbs M. et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1997; 57(6): 1194-1198.
- Hsing A.W., Gao Y.T., Wu G. et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res.* 2000; 60(18): 5111-5116.
- Kukuvitis A., Georgiou I., Bouba I. et al. Association of oestrogen receptor α polymorphisms and androgen receptor CAG trinucleotide repeats with male infertility: a study in 109 Greek infertile men. *Int. J. Androl.* 2002; 25(3): 149-152. doi: 10.1046/j.1365-2605.2002.00339.x.
- Wallerand H., Rémy-Martin A., Chabannes E. et al. Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility. *Fertil. Steril.* 2001; 76(4): 769-774. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01987-2.
- Mikhaylenko D.S., Babenko O.V., Kirillova E.A. et al. Molekulyarno-geneticheskiy analiz oblasti AZF, gena CFTR i CAG-povtora gena AR u muzhchin s besplodiyem [Molecular and genetic analysis of AZF area, CFTR gene and CAG-replicate of the AR gene at men with infertility]. Problemy reproduktsii [Reproduction Problems] 2005; (6): 52–55. (In Russ.)
- 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): 327-332. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01084.x.
- Lazaros L., Xita N., Kaponis A. et al. Evidence for association of sex hormone-binding globulin and androgen receptor genes with semen quality. *Andrologia* 2008; 40(3): 186-191. doi: 10.1111/j.1439-0272. 2008.00835.