

# Оценка влияния *CFTR*-генотипа на сперматологические показатели у пациентов с синдромом CBAVD

Марнат Е.Г., Сорокина Т.М., Штаут М.И., Седова А.О., Адян Т.А., Степанова А.А., Бескоровайна Т.С., Поляков А.В., Курило Л.Ф., Черных В.Б.

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

Синдром CBAVD (*congenital bilateral aplasia of vas deferens*) – двухсторонняя врожденная аплазия семявыносящих протоков, которая является основной генетической причиной мужского бесплодия, связанного с обструктивной азооспермией. CBAVD имеет гетерогенную природу, в большинстве случаев вызван патогенными вариантами в гене *CFTR*, редкими его причинами могут быть мутации в других генах. Хотя фенотипическая вариабельность врожденной аплазии семявыносящих путей описана, в том числе ее морфологические варианты, влияние генотипа на состояние половых органов и показатели эякулята у пациентов с синдромом CBAVD недостаточно исследовано. Цель: оценить влияние генотипа гена *CFTR* на сперматологические показатели у пациентов с синдромом CBAVD. Исследована группа из 74 неродственных российских мужчин репродуктивного возраста с синдромом CBAVD. Молекулярно-генетический анализ включал поиск 22 наиболее распространенных патогенных вариантов гена *CFTR* в РФ, а также полиморфного локуса IVS8-Tn в интроне 8. Всем пациентам проведено спермиологическое исследование. Патогенные варианты гена *CFTR* обнаружены на 51 из 148 (34,5%) исследованных аллелей. Наличие аллельного варианта IVS-T<sub>5</sub> (5T) выявлено в 43 из 148 (29,1%) аллелей. Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов с патогенными вариантами и/или 5T аллелем гена *CFTR* (группа I) и без них (группа II). У 62 из 74 (83,7%) пациентов обнаружена азооспермия, у 12 (16,3%) – криптозооспермия/олигозооспермия тяжелой степени. Олигоспермия (объем эякулята менее 1,5 мл) обнаружена в группах I и II у 56 из 61 (91,8%) и 12 из 13 (92,3%) пациентов, соответственно. Повышенная вязкость отмечена в образцах эякулята у 4 (6,6%) пациентов группы I и 5 (38,5%) пациентов группы II. Лейкоспермия обнаружена только в группе II у 3 (4,1%) пациентов. Между этими группами не выявлено статистически значимых различий по объему, вязкости и pH эякулята, количеству сперматозоидов и лейкоцитов.

Полученные данные свидетельствуют, что генотип по гену *CFTR* не оказывает значимого влияния на сперматологические параметры пациентов с синдромом CBAVD.

**Ключевые слова:** ген *CFTR*, синдром CBAVD, мужское бесплодие, азооспермия.

**Для цитирования:** Марнат Е.Г., Сорокина Т.М., Штаут М.И., Седова А.О., Адян Т.А., Степанова А.А., Бескоровайна Т.С., Поляков А.В., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Оценка влияния *CFTR*-генотипа на сперматологические показатели у пациентов с синдромом CBAVD. *Медицинская генетика* 2021; 20(5): 34-40.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.05.34-40

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 23.04.2021.

## *An influence of the CFTR genotype on semen parameters in CBAVD syndrome patients*

*Marnat E.G., Sorokina T.M., Shtaut M.I., Sedova A.O., Adyan T.A., Stepanova A.A., Beskorovaynaya T.S., Polyakov A.V., Kurilo L.F., Chernykh V.B.*

Research Centre for Medical Genetics,  
Moskvorechye str.1, Moscow, 115522, Russian Federation

CBAVD syndrome (*congenital bilateral aplasia of vas deferens*) is a bilateral congenital aplasia of the VAS deferens, which is the main genetic cause of male infertility associated with obstructive azoospermia. CBAVD is heterogeneous in nature, in most cases, it is caused by pathogenic variants in the *CFTR* gene, mutations in other genes can be a rare cause. Although the phenotypic variability of congenital VAS deferens aplasia has been shown, including its morphological variants, the effect of the genotype on the state of the genitals and ejaculate parameters in patients with CBAVD syndrome has not been sufficiently studied. **Aim:** to evaluate the effect of the *CFTR* genotype on semen parameters in CBAVD syndrome patients.

**Materials and methods:** a group of 74 unrelated Russian men of reproductive age with a diagnosis of CBAVD syndrome was examined. Molecular genetic analysis included the detection for 22 common pathogenic variants of the *CFTR* gene, and the IVS8-Tn polymorphic locus in intron 8. Semen analysis was performed in all patients.

**Results:** Pathogenic variants of the *CFTR* gene were found in 51 of 148 (34,5%) alleles, IVS-T5 (5T) allele variant was revealed in 43 of 148 (29,1%) alleles. A comparative analysis of two groups of patients with pathogenic variants of the *CFTR* gene (group I) and without them (group II) was performed. Azoospermia was diagnosed in 62 of 74 (83,7%) patients, cryptozoospermia/severe oligozoospermia – in 12 (16,3%) patients. Oligospermia (ejaculate volume less than 1.5 ml) was found in groups I and II in 56 of 61 (91,8%) and 12 of 13 (92,3%) patients, respectively. Increased viscosity was observed in ejaculate samples in 4 (6,6%) patients of group I and 5 (38,5%) patients of group II. Leukospermia was found only in group II, in 3 (4,1%) patients. There were no statistically significant differences in semen parameters between the groups. Obtained data indicate that the *CFTR* genotype does not significantly affect semen parameters in CBAVD syndrome patients.

**Keywords:** *CFTR* gene, CBAVD syndrome, male infertility, azoospermia.

**For citation:** Marnat E.G., Sorokina T.M., Shtaut M.I., Sedova A.O., Adyan T.A., Stepanova A.A., Beskorovaynaya T.S., Polyakov A.V., Kurilo L.F., Chernykh V.B. An influence of the *CFTR* genotype on semen parameters in CBAVD syndrome patients. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(5): 34-40. (In Russian).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.05.34-40

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

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Accepted:** 23.04.2021.

Врожденная двусторонняя аплазия семявыносящих протоков (*Congenital Bilateral Aplasia of the Vas Deferens*, OMIM #277180) является частой причиной обструктивной формы азооспермии, составляя около 25% ее случаев [1]. Частота встречаемости CBAVD в разных популяциях несколько различается, и в европейских популяциях оценивается примерно в 1 случай на 2 тыс. мужчин [1]. Данная аномалия развития семявыносящих протоков может быть как самостоятельным заболеванием – синдромом CBAVD, который диагностируют у 1-2% мужчин с бесплодием, так и одним из проявлений муковисцидоза [1]. Обструктивную форму азооспермии обнаруживают у 90-95% взрослых мужчин с муковисцидозом [2]. Синдром CBAVD имеет гетерогенную природу, он может быть связан с аномалиями развития мочевыделительной системы, но в большинстве случаев вызван патогенными вариантами в гене *CFTR*.

Причиной муковисцидоза и большинства случаев CBAVD являются различные патогенные варианты гена *CFTR* [3]. Описано более 2 тыс. патогенных вариантов и несколько сотен полиморфизмов в данном гене. Ген *CFTR* расположен в локусе 7q31, имеет размер около 190 т.п.н., и его кодирующая область содержит 27 экзонов. Кодируемый данным геном белок хлорного канала – МВТР (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) экспрессируется в эпителиальных клетках и регулирует трансмембранный транспорт  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$  и некоторых других ионов [4].

В среднем у 80% пациентов с синдромом CBAVD выявляют один или два патогенных варианта гена *CFTR*, в большинстве случаев представленных в гетерозиготном состоянии, и редко – в гомозиготном или в компаунд-гетерозиготном состоянии, часто в сочетании с 5T (IVS8-T5) аллелем, либо обнаруживают гомозиготность по аллелю 5T [3, 5, 6]. Данный вариант

гена *CFTR* является «мягкой» мутацией, детектируемой у 40-50% пациентов с синдромом CBAVD и редко встречающейся у пациентов с муковисцидозом [7]. Редкой причиной синдрома CBAVD могут быть мутации в других генах (*ADGRG2*, *PANK2* и *SLC9A3*) [8].

Хотя описана фенотипическая вариабельность проявлений синдрома CBAVD в виде различных морфологических вариантов (полная и неполная, одно- и двусторонняя аплазия семявыносящих протоков и их производных: семенных пузырьков, придатка яичка), влияние генотипа на состояние половых органов и показатели эякулята у пациентов недостаточно исследовано.

Целью данной работы являлась оценка влияния генотипа по гену *CFTR* на сперматологические показатели у пациентов с синдромом CBAVD.

## Материалы и методы

Обследована группа из 74 неродственных российских мужчин с синдромом CBAVD. От всех включенных в исследование пациентов было получено информированное добровольное согласие. Возраст пациентов варьировал от 22 до 57 лет, средний возраст составил  $31,1 \pm 7,1$  года. Диагноз установлен в результате комплексного обследования по поводу первичного бесплодия в браке. У обследованных мужчин не выявлены аномалии кариотипа и клинически значимые микроделеции длинного плеча Y-хромосомы (локус AZF). В выборку не включали пациентов, имевших азооспермию вследствие муковисцидоза, орхита и эпидидимита, инфекций, передаваемых половым путем, травм органов мошонки или вазэктомии.

Спермиологическое исследование проводили и его результаты оценивали согласно рекомендациям руководства ВОЗ по исследованию эякулята (2010 г.) [9].

Молекулярно-генетический анализ включал поиск 22 наиболее распространенных патогенных вариантов гена *CFTR*: с.54-5940\_273+10250del21kb (*CFTR*dele2,3), с.1521\_1523delCTT (F508del), с.2051\_2052delAAinsG (2183AA>G), с.1545\_1546delTA (1677delTA), с.2012delT (2143delT), с.2052dupA (2184insA), с.262\_263delTT (394delTT), с.3691delT (3821delT), с.413\_415dupTAC (L138ins), с.1624G>T (G542X), с.3846G>A (W1282X), с.3909C>G (N1303K), с.1000C>T (R334W), с.3718-2477C>T (с.3717+12191C>T; 3849+10kbC>T), с.472\_473insA (604insA), с.3816\_3817delGT (3944delGT), с.3587C>G (S1196X), с.489+1G>T (621+1G>T), с.274G>A (E92K), с.3140-26A>G (3272-26A>G), с.3883delA (4015delA) и с.3891dup (4022insT), а также исследование полиморфного локуса *IVS8-Tn* в интроне 8. При анализе патогенных вариантов использовали такие молекулярно-генетические методы, как анализ полиморфизма длин амплификационных фрагментов (ПДАФ) и мультиплексная амплификация лигированных проб (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Исследование полиморфизма *IVS8-Tn* выполняли методом «гнездной» ПЦР. Детально методики молекулярно-генетического исследования описаны нами ранее [10].

При статистическом анализе данных сперматологического исследования использовали описательные и непараметрические методы статистики с использованием *U*-критерия Манна-Уитни, критерия Краске-

ла-Уоллиса. Анализ проводили с использованием компьютерных программ Excel 2019 (Microsoft Inc., США) и StatSoft Statistica, версия 8 (Dell Technologies, США). Различия считали статистически значимыми, если показатель вероятности (*p*) составлял менее 0,05.

**Результаты**

Патогенные варианты гена *CFTR* обнаружены у 50 из 74 (67,6%) обследованных мужчин на 51 из 148 (34,5%) исследованных хромосом (табл. 1). Выявлено 13 патогенных вариантов гена *CFTR*: F508del – 52,9%, *CFTR*dele2,3(21kb) – 11,8%, W1282X – 7,8%, 2143delT – 5,9%, L138ins – 3,9%, 2184insA – 3,9%, R334W, 1677delTA, 3849+10kbC>T, 604insA, N1303K, 4015delA, E92K по 1,96% от общего числа мутаций соответственно.

Аллельный вариант *IVS-T<sub>5</sub>* (5T) отмечен у 39 из 74 мужчин (52,7%) в 43 из 148 (29,1%) исследованных аллелей. У 4 пациентов этот вариант был в гомозиготном (5T/5T), у 7 пациентов – в гетерозиготном состоянии, а у 28 пациентов в сочетании с мутацией гена *CFTR* (*CFTR*mut/5T).

В целом мутации и/или 5T аллель гена *CFTR* обнаружены у 61 из 74 (82,4%) мужчин с синдромом СВАВД. У остальных 13 (17,6%) пациентов не выявлено аллеля 5T или частых патогенных вариантов гена *CFTR*. Данные по частоте *CFTR*-генотипов, выяв-

Таблица 1

**Генотипы по гену *CFTR* в исследованной выборке из 74 российских мужчин с СВАВД**

Генотип по гену <i>CFTR</i>		Количество пациентов, n	Частота встречаемости в выборке, %
Наличие/отсутствие мутации, количество пациентов, n	<i>IVS8-Tn</i> полиморфизм		
Мутация гена <i>CFTR</i> , n=50*	5T/5T	0	0,0
	5T/7T	10	20
	5T/9T	18	36
	7T/7T	9	18
	7T/9T	12	24
	9T/9T	1	2
Отсутствие мутации в гене <i>CFTR</i> , n=24	5T/5T	4	16,7
	5T/7T	5	20,8
	5T/9T	2	8,3
	7T/7T	10	41,7
	7T/9T	3	12,5
	9T/9T	0	0,0

**Примечание:** \* – в том числе у 1 пациента обнаружена компаунд-гетерозиготность по мутациям гена *CFTR* (генотип L138ins/N1305K).

ленных у российских мужчин с синдромом CBAVD, представлены в табл. 1.

Среди мужчин с мутациями в гене *CFTR* отмечены следующие генотипы: мутация гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии (*mutCFTR/N*) – 42,0% (*n*=21), две мутации гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии (*mutCFTR/mutCFTR*) – 2,0% (*n*=1), а также сочетание мутации и аллеля 5T (*mutCFTR/5T*) – 56% (*n*=28). Генотип 5T/9T по полиморфизму IVS8-T обнаружен у 18 из 50 (36%) мужчин с мутацией гена *CFTR*, во всех этих случаях отмечено сочетание с мутацией F508del. В группе пациентов без мутаций только у 2 из 24 (8,3%) мужчин обнаружен генотип 5T/9T. Ни у одного пациента в обследованной выборке не выявлено сочетания гомозиготности по аллелю 5T (генотип 5T/5T) с наличием мутации гена *CFTR* (табл. 1).

Согласно результатам молекулярно-генетического исследования выборка была разделена на две группы: группа I – пациенты с патогенными вариантами гена *CFTR*/аллелем 5T (*n*=61) и группа II – пациенты без них (*n*=13). По результатам спермиологического исследования у 62 из 74 (83,7%) пациентов обнаружена азооспермия, у 12 (16,3%) – криптозооспермия или олигозооспермия тяжелой степени (с количеством сперматозоидов в эякуляте менее 1 млн). Данные сперматологического исследования пациентов с синдромом CBAVD, у которых обнаружены частые патогенные варианты и/или 5T аллель гена *CFTR*, представлены в табл. 2.

Объем исследованных образцов эякулята в группах I и II варьировал от 0,2 до 2,0 мл и 0,3 до 1,5 мл, и в среднем составил  $0,73 \pm 0,42$  мл и  $0,70 \pm 0,31$  мл, соответственно (табл. 2). Олигоспермия (объем эякулята менее 1,5 мл) отмечена в группах примерно с одинаковой частотой: в 56 из 61 (91,8%) образцах группы I и в 12 из 13 (92,3%) образцах группы II.

Вязкость образцов эякулята выражено варьировала от нормальных (до 20 мм) до повышенных значений (более 20 мм). Повышенная вязкость отмечена

на в образцах эякулята у 4 (6,6%) пациентов группы I и у 5 (38,5%) пациентов группы II без статистически значимых различий ( $p=1,0$ ).

Кислотность эякулята варьировала от кислой до нормальной (рН от 5,5 до 7,7). В группе I нормальное значение рН отмечено только у одного мужчины, являвшегося компаунд-гетерозиготой по мутации гена *CFTR* и 5T аллелю. Во всех исследованных образцах группы II показатель рН был ниже нормы и не превышал 6,9 единиц.

Концентрация лейкоцитов в эякуляте находилась в пределах референсных значений (не превышала 1 млн/мл) у 71 из 74 (95,9%) пациентов. Превышение этого показателя, свидетельствующее о лейкоспермии, наблюдали у 3 (4,1%) пациентов, все они входили в группу II.

В зависимости от генотипа все пациенты, входящие в группу I (с патогенными вариантами или 5T аллелем гена *CFTR*), были разделены на 3 подгруппы: подгруппа Ia – носители мутации гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии, подгруппа Ib – сочетание мутации и 5T аллеля, и подгруппа Iv – с наличием только 5T аллеля (табл. 3).

В подгруппах пациентов проведен сравнительный анализ сперматологических показателей (объем, вязкость и рН эякулята, концентрация сперматозоидов и лейкоцитов), который не выявил статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Олигоспермия выявлена в подгруппе Ia у 2 (7,1%) пациентов, в подгруппе Ib – у 4 (18,2%) и в подгруппе Iv – у 3 (27,3%) мужчин. Повышенная вязкость отмечена со схожей частотой во всех группах. Нормальное значение рН (7,7) отмечено только у одного мужчины, который имел генотип *F508del/5T* (подгруппа Ia).

## Обсуждение

Причиной большинства случаев двусторонней аплазии семявыносящих протоков являются патоген-

Таблица 2

**Сперматологические показатели пациентов с синдромом CBAVD, связанным и не связанным с патогенными вариантами и 5T аллелем гена *CFTR*.**

Группа пациентов	Объем эякулята, мл	Вязкость, мм	рН, ед.	Количество сперматозоидов в 1 мл	Количество лейкоцитов в 1 мл
С патогенными вариантами и/или 5T аллелем гена <i>CFTR</i> ( <i>n</i> =61)	$0,7 \pm 0,4$	$12,3 \pm 16,4$	$6,3 \pm 0,5$	$0,058 \pm 0,16$	$0,075 \pm 0,13$
Без патогенных вариантов/5T аллеля гена <i>CFTR</i> ( <i>n</i> =13)	$0,7 \pm 0,3$	$25,6 \pm 32,3$	$6,3 \pm 0,4$	$0,024 \pm 0,075$	$0,638 \pm 1,31$
<i>p</i>	0,83	1,00	1,00	0,62	0,16

ные варианты гена муковисцидоза. Так, у 80-85% мужчин с СВАВД обнаруживают мутации и/или 5T аллельный вариант гена *CFTR* [7]. В обследованной нами выборке доля мужчин с данными вариантами составила 82,4%, у остальных пациентов не обнаружено исследованных патогенных вариантов или варианта 5T ни в одном из аллелей гена *CFTR*. Это согласуется с данными авторов, обследовавших выборки мужчин из других популяций на наличие аллеля 5T и мутаций гена *CFTR*, как путём исследования частых мутаций, так и анализа всего гена с использованием различных молекулярно-генетических методов, включая секвенирование ДНК [7, 11-13]. Показано, что на частоту и спектр патогенных вариантов гена *CFTR* влияет этническое происхождение. В некоторых популяциях, преимущественно азиатских, не так распространены мутации в гене *CFTR*, но схожа частота его аллельного варианта 5T. Так, в тайваньской популяции доля пациентов с синдромом СВАВД с одним мутантным аллелем гена *CFTR* составляет 36%, в индийской популяции – 52% и в китайской – 60-62% [14-16].

В целом у 15-20% мужчин с синдромом СВАВД не обнаруживают патогенные варианты или аллель 5T гена *CFTR* [7]. Это может свидетельствовать о том, что данное заболевание генетически гетерогенное и может быть вызвано мутациями в других генах. Одним из таких генов является ген *ADGRG2* (*adhesion G protein-coupled receptor G2*, OMIM \*300572), который локализован на коротком плече X-хромосомы (локус Xp22.13), состоит из 29 экзонов и кодирует связанный с G-белком рецептор G2 [17]. Белок ADGRG2 имеет высокую экспрессию в эфферентных протоках и вовлечён в регуляцию реабсорбции жидкости, экскретируемой из яичка и его придатка, он не обнаружен в других органах и тканях. Впервые роль данного гена в развитии X-сцепленного синдрома СВАВД была установлена в 2016 г., когда Patat с соавт. идентифицировала три LoF (Loss of function) мутации в гене *ADGRG2*

у 4 из 26 (15,4%) пациентов с синдромом СВАВД без аномалий почек, у которых не выявлено патогенных вариантов в гене *CFTR* [17]. Таким образом была доказана генетическая гетерогенность данного заболевания с выявлением его X-сцепленного варианта, названного СВАВДХ (OMIM #300985). Впоследствии у пациентов с синдромом СВАВД в азиатских популяциях, для которых характерна низкая частота мутаций в гене *CFTR*, обнаружены еще несколько редких патогенных вариантов гена *ADGRG2* [18]. При этом у пациентов с мутацией в гене *ADGRG2* не отмечено аномалий развития почек, которые часто отмечают у пациентов с СВАВД и односторонним поражением семявыносящих протоков – синдромом СВАВД, не имеющих патогенных вариантов в гене *CFTR* [10-12]. Рядом авторов отмечена повышенная частота аномалий развития почек при одно- и двусторонней аплазии семявыносящих протоков, особенно у пациентов без мутаций гена *CFTR* [12]. В обследованной выборке у 3 из 74 (4,1%) пациентов, имевших генотипы F508del/5T, 5T/N, N/N, отмечены аномалии развития почек (односторонняя аплазия почки).

Кроме генов *CFTR* и *ADGRG2* выявлены еще несколько генов, возможно, связанных с развитием синдрома СВАВД и обструктивной азооспермии. Так, у пациентов из популяции Тайваня выявлена ассоциация СВАВД с генами *PANK2* и *SLC9A3* [19]. В исследованиях Wu и соавт., а также Chiang и соавт. показано, что у самцов мышей с нокаутированным геном *SLC9A3* развивается обструктивная азооспермия, сопровождающаяся аномалиями развития эфферентных протоков и прогрессирующей атрофией семявыносящих протоков и семенных пузырьков, характерных для синдрома СВАВД [8, 19]. Примечательно, что у них наблюдалось выраженное снижение экспрессии гена *CFTR* в семявыносящих протоках, что позволяет предположить взаимосвязь этих генов в развитии врожденной аплазии семявыносящих протоков – СВАВД, *congeni-*

Таблица 3

Сперматологические показатели пациентов с синдромом СВАВД в зависимости от генотипа по гену *CFTR*.

Генотип по гену <i>CFTR</i>	Объём эякулята, мл	Вязкость, мм	pH, ед.	Количество сперматозоидов в 1 мл	Количество лейкоцитов в 1 мл
Группа Ia - 1 mut <i>CFTR</i> /5T (n=28)	0,75±0,46	17,60±26,18	6,49±0,67	0,014±0,041	0,58±0,49
Группа Ib – mut <i>CFTR</i> /N (n=22)	0,66±0,21	17,70±29,99	6,23±0,41	0,06±0,10	0,73±0,98
Группа Ic – 5T аллель/N (n=11)	0,37±0,16	16,67±14,72	6,10±0,39	0,01±0,02	0,14±0,09
p	0,765	0,740	0,864	0,758	0,374

*tal aplasia of vas deferens* [19]. Это позволяет предположить, что мутации в различных генах, связанных с процессами сперматогенеза, могут приводить к сходным клиническим проявлениям синдрома СВАВД. Однако, несмотря на данные этих исследований, роль генов *PANK2* и *SLC9A3* в патогенезе обструктивной азооспермии изучена недостаточно. Также остается невыясненным вопрос о возможных фенотипических различиях в клинической, патоморфологической, гистологической и сперматологической картине при различных генетических формах синдрома СВАВД. Лучше изучена аплазия семявыносящих протоков, вызванная мутациями в гене *CFTR*, в том числе в связи с муковисцидозом. Однако многие звенья патогенеза остаются не установленными. Современные исследования, выполненные на животных моделях, показывают, что синдром СВАВД является результатом постепенной инволюции семявыносящих протоков, который начинается во внутриутробном периоде и продолжается после рождения, а не относительно простой врожденной аномалией развития вольфовых протоков из-за обструкции *vas deferens* вязким секретом, как предполагалось ранее. Стало понятно, что в этот сложный процесс вносят свой вклад и другие гены. Открытие генов и изучение их роли в поддержании проходимости и функционирования придатка яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков, а также в спермато- и спермиогенезе крайне важно для понимания патофизиологических механизмов, приводящих к обструкции семявыносящих путей и мужскому бесплодию.

В обследованной нами выборке у всех пациентов выявлены сперматологические признаки обструкции семявыносящих путей и аплазии/гипоплазии семенных пузырьков (азооспермия, олигоспермия, сниженный показатель рН), характерные для синдрома СВАВД, а также для большинства мужчин с муковисцидозом [12,20]. При сравнительном гено-фенотипическом анализе не выявлено статистически значимых различий показателей спермограммы (объёма, вязкости и рН эякулята, концентрации сперматозоидов и лейкоцитов) между группами пациентов с мутациями и/или 5T аллелем гена *CFTR* и без них. Однако можно отметить некоторые особенности. Примечательно, что при самом «мягком» генотипе наблюдается более высокая частота олигоспермии, что может указывать на более выраженную степень гипоплазии/аплазии семенных пузырьков, и возможно, на больших выборках эти различия станут более выраженными.

Полученные данные свидетельствуют, что генотип по гену *CFTR* не оказывает значимого влияния на сперматологические параметры у пациентов с синдромом СВАВД. Сравнительный анализ более крупных выбо-

рок пациентов, имеющих различные генотипы и генетические формы СВАВД, может прояснить влияние генетических факторов на развитие и функцию органов мужской репродуктивной системы, нарушение фертильности.

## Литература

1. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10 (1): 14-41.
2. Anguiano A., Oates R.D., Amos J.A. et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*. 1992; 267: 1794-1797.
3. Chillon M., Casals T., Mercier B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Eng. J. Med.* 1995; 332 (22):1475-1480.
4. Schwiebert E.M., Benos D.J., Egan M.E. et al. CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel. *Physiol. Rev.* 1999; 79(S 1): S145-S166.
5. Braekeleer M., Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol. Hum. Reprod.* 1996; 2: 669-677.
6. Dork T., Dworniczak B., Aulehla Scholz C. et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum. Genet.* 1997; 100: 365-377.
7. Claustres M., Guittard C., Bozon D. et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 143-156.
8. Bieth E., Hamdi S.M., Miesusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet.* 2021 Jan;140(1):59-76. doi: 10.1007/s00439-020-02122-w.
9. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Макарова Н.П. Науч. ред. Курило Л.Ф. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с.
10. Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровая Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-T-полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. *Генетика*. 2010; 46(6): 844-852.
11. Chiang H., Lu J., Liu C., Wu Y., Wu C. CFTR (TG)m(T)n polymorphism in patients with CBAVD in a population expressing low incidence of cystic fibrosis. *Clin. Genet.* 2009; 76:282-286.
12. Casals T., Bassas L., Egozcue S. et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum. Reprod.* 2000 Jul;15(7):1476-83.
13. Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Шмарина Г.В., Марнат Е.Г., Репина С.А., Красовский С.А., Черных В.Б. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(1):82-90. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-82-90>
14. Wu C.C., Hsieh-Li H.M., Lin Y.M. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene screening and clinical correlation in Taiwanese males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod.* 2004; 19 (2): 250-253.
15. Sharma N., Acharya N., Singh S.K., et al. Heterogenous spectrum of CFTR gene mutations in Indian patients with congenital absence of vas deferens. *Hum Reprod.* 2009; 24 (5): 1229-1236. doi 10.1093/humrep/den500
16. Li H., Wen Q., Zhao L. et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in Chinese patients

- with congenital bilateral absence of vas deferens. *J Cyst Fibros.* 2012 Jul;11(4):316-23. doi 10.1016/j.jcf.2012.01.005
17. Yang B., Wang J., Zhang W. et al. Pathogenic role of ADGRG2 in CBAVD patients replicated in Chinese population. *Andrology.* 2017; 5:954–957.
  18. Patat O., Pagin A., Siegfried A. et al. Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-Linked congenital bilateral absence of vas deferens. *Am J Hum Genet.* 2016; 99(2): 437-442.
  19. Chiang H.S., Wang Y.Y., Lin Y.H., Wu Y.N. The role of SLC9A3 in Taiwanese patients with congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD). *J Formos Med Assoc.* 2019 Dec; 118(12):1576-1583.
  20. Von Eckardstein S., Cooper T.G., Rutscha K., Meschede D., Horst J., Nieschlag E. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2000 Jun; 73(6):1226-31. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00516-1.
- ### References
1. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2005; 10 (1): 14-41.
  2. Anguiano A., Oates R.D., Amos J.A. et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA.* 1992; 267: 1794–1797.
  3. Chillon M., Casals T., Mercier B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Eng. J. Med.* 1995; 332 (22):1475-1480.
  4. Schwiebert E.M., Benos D.J., Egan M.E. et al. CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel. *Physiol. Rev.* 1999; 79(S 1): S145–S166.
  5. Braekeleer M., Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol. Hum. Reprod.* 1996; 2: 669–677.
  6. Dork T., Dworniczak B., Aulehla Scholz C. et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum. Genet.* 1997; 100: 365–377.
  7. Claustres M., Guittard C., Bozon D. et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 143–156.
  8. Bieth E., Hamdi S.M., Mieusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet.* 2021 Jan;140(1):59-76. doi: 10.1007/s00439-020-02122-w.
  9. Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke eyakulyata cheloveka. Per. s angl. Makarova N.P. Nauch. red. Kurilo L.F. 5-ye izd. Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke eyakulyata cheloveka. Per. s angl. Makarova N.P. Nauch. red. Kurilo L.F. 5-ye izd. [WHO laboratory manual for examination and processing of human semen – 5<sup>th</sup> ed.] M.: Kapital Print [Moscow: Capital Print], 2012.291 p. (In Russ.)
  10. Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainaya T.S. et al. Chastota i spektr mutatsiy i IVS8-T-polimorfizma gena CFTR sredi rossiyskikh muzhchin s besplodiyem Chastota i spektr mutatsiy i IVS8-T-polimorfizma gena CFTR sredi rossiyskikh muzhchin s besplodiyem [The frequency and Spectrum of Mutations and the IVS8-T polymorphism of the CFTR gene in Russian infertile men]. *Genetika* [Genetics]. 2010; 46(6): 844-852. (In Russ.)
  11. Chiang H., Lu J., Liu C., Wu Y., Wu C. CFTR (TG)m(T)n polymorphism in patients with CBAVD in a population expressing low incidence of cystic fibrosis. *Clin. Genet.* 2009; 76:282–286.
  12. Casals T., Bassas L., Egozcue S. et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum. Reprod.* 2000 Jul;15(7):1476-83.
  13. Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Shmarina G.V., Marnat E.G., Repina S.A., Krasovskiy S.A., Chernykh V.B. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov spermologicheskogo issledovaniya u patsiyentov s azoospermiyey, vyzvannoy mukovistsidozom i sindromom vrozhdennoy dvustoronney aplazii semyavynosyashchikh protokov [Comparative analysis of the results semen examination in patients with azoospermia caused by cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens syndrome]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*. 2019;20(1):82-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-82-90>
  14. Wu C.C., Hsieh-Li H.M., Lin Y.M. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene screening and clinical correlation in Taiwanese males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod.* 2004; 19 (2): 250-253.
  15. Sharma N., Acharya N., Singh S.K., et al. Heterogenous spectrum of CFTR gene mutations in Indian patients with congenital absence of vas deferens. *Hum Reprod.* 2009; 24 (5): 1229-1236. doi 10.1093/humrep/den500
  16. Li H., Wen Q., Zhao L. et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens. *J Cyst Fibros.* 2012 Jul;11(4):316-23. doi 10.1016/j.jcf.2012.01.005
  17. Yang B., Wang J., Zhang W. et al. Pathogenic role of ADGRG2 in CBAVD patients replicated in Chinese population. *Andrology.* 2017; 5:954–957.
  18. Patat O., Pagin A., Siegfried A. et al. Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-Linked congenital bilateral absence of vas deferens. *Am J Hum Genet.* 2016; 99(2): 437-442.
  19. Chiang H.S., Wang Y.Y., Lin Y.H., Wu Y.N. The role of SLC9A3 in Taiwanese patients with congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD). *J Formos Med Assoc.* 2019 Dec; 118(12):1576-1583.
  20. Von Eckardstein S., Cooper T.G., Rutscha K., Meschede D., Horst J., Nieschlag E. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2000 Jun; 73(6):1226-31. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00516-1.