

# Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов ферментов, принимающих участие в свободнорадикальных процессах при патозооспермии

Савикина К.Г.<sup>1</sup>, Машкина Е.В.<sup>2</sup>, Александрова А.А.<sup>2</sup>, Шкурят Т.П.<sup>2</sup>, Ломтева С.В.<sup>1</sup>

1 — ООО «Центр репродукции человека и ЭКО»  
344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90А

2 — Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ЮФУ  
344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1

**Введение.** Около 40–50% случаев мужского бесплодия обусловлено патозооспермией. Оценка ген-генных взаимодействий, ассоциированных с патозооспермией является важной задачей.

**Цель:** проведение анализа межгенных взаимодействий полиморфизмов генов *PON1(Q192R)*, *SOD1(G7958A)*, *CAT(C262T)*, *NOS3(C786T)* и *hOGG1(Ser326Cys)* при патозооспермии.

**Методы.** В исследование включены 130 жителей Ростовской области. Группу сравнения составили 80 мужчин с патозооспермией в возрасте от 23 до 48 лет. Контрольная группа была сформирована из 50 доноров спермы, сотрудничавших с ООО «Центр репродукции человека и ЭКО». Определение SNP было проведено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Оценку различий в распределении аллельных вариантов генов в обследованных группах осуществляли по критерию  $\chi^2$ . О риске развития патозооспермии судили по отношению шансов. Для моделирования межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *PON1*, *SOD1*, *NOS3*, *CAT*, *hOGG1* использовали программное обеспечение Multifactor Dimensionality Reduction.

**Результаты.** В результате исследования определены частоты генотипов и аллелей по полиморфным вариантам генов ферментов, участвующих в свободнорадикальных процессах у мужчин с патозооспермией. Выявлена значимая модель межгенных взаимодействий полиморфных локусов исследуемых генов, влияющая на риск развития патозооспермии, характеризующаяся коэффициентом перекрестной проверки 10/10 и точностью предсказания 78% ( $\chi^2=36,74(p<0,0001)$ , OR=12,27, 95% CI 5,09 – 29,55).

**Заключение.** В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов *PON1*, *SOD1*, *NOS3*, *CAT*, *hOGG1* в развитии патозооспермии с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction были найдены статистически значимые ассоциации, приводящие к увеличению риска развития данной патологии.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, патозооспермия, полиморфизм, окислительный стресс, MDR.

**Для цитирования:** Савикина К.Г., Машкина Е.В., Александрова А.А., Шкурят Т.П., Ломтева С.В. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов ферментов, принимающих участие в свободнорадикальных процессах при патозооспермии. *Медицинская генетика* 2021; 20(11): 36-44.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.11.36-44

**Автор для корреспонденции:** Савикина Ксения Геннадьевна; e-mail: otuscops88@gmail.com

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект №0852-2020-0028).

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

**Поступила:** 10.11.2021.

## Intergenic interactions and the contribution of polymorphic gene loci of enzymes involved in free radical processes in pathozoospermia

Savikina K.G.<sup>1</sup>, Mashkina E.V.<sup>2</sup>, Aleksandrova A.A.<sup>2</sup>, Shkurat T.P.<sup>2</sup>, Lomteva S.V.<sup>1</sup>

1 — LLC "Center for Human Reproduction and IVF"  
90A. Bodraya st., Rostov-on-Don, 344068,

2 — Academy of Biology and Biotechnology Southern Federal University  
194/1 Stachki Ave., Rostov-on-Don, 344090, Russian Federation

**Background.** About 40–50% of male infertility cases are due to pathozoospermia. Assessment of gene – gene interactions associated with pathospermia is an important task.

**Aim:** to analyze the intergenic interactions of *PON1 (Q192R)*, *SOD1 (G7958A)*, *CAT (C262T)*, *NOS3 (C786T)* and *hOGG1 (Ser326Cys)* polymorphisms in pathozoospermia.

**Methods.** The study included 130 residents of the Rostov region. The comparison group consisted of 80 men with pathospermia, aged 23 to 48 years. The control group was formed from 50 sperm donors, collaborated with «The center of human reproduction

and IVF». Determination of SNP was carried out using allele-specific polymerase chain reaction. Differences in the distribution of allelic variants of genes in the examined groups were assessed using the  $\chi^2$  criterion. The risk of developing pathozoospermia was judged by the odds ratio. Modeling of intergenic interactions of polymorphic loci of *PON1*, *SOD1*, *NOS3*, *CAT*, *hOGG1* genes was performed using the Multifactor Dimensionality Reduction software.

**Results.** As a result of the study, the frequencies of genotypes and alleles were determined for polymorphic variants of the genes of enzymes involved in free radical processes in men with pathozoospermia. A significant model of intergenic interactions of polymorphic loci of the studied genes was revealed, affecting the risk of developing pathozoospermia, characterized by a cross-validation coefficient of 10/10 and a prediction accuracy of 78% ( $\chi^2 = 36.74$  ( $p < 0.0001$ ), OR = 12.27, 95% CI 5.09 - 29.55).

**Conclusions.** As a result of the analysis of intergenic interactions of polymorphic variants of the *PON1*, *SOD1*, *NOS3*, *CAT*, *hOGG1* genes in the development of pathozoospermia using the Multifactor Dimensionality Reduction method, statistically significant associations were found that lead to an increase in the risk of developing this pathology.

**Keywords:** male infertility, pathozoospermia, polymorphism, oxidative stress, MDR.

**For citation:** Savikina K.G., Mashkina E.V., Aleksandrova A.A., Shkurat T.P., Lomteva S.V. Intergenic interactions and the contribution of polymorphic gene loci of enzymes involved in free radical processes in pathozoospermia. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(11): 36-44. (In Russ.)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.11.36-44

**Corresponding author:** Ksenia G. Savikina, e-mail: otuscops88@gmail.com

**Funding.** The study was carried out with a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project no. 0852-2020-0028).

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

**Accepted:** 10.11.2021.

## Введение

Бесплодие является социально-демографической и медицинской проблемой: во всем мире страдает данной патологией от 10 до 15% пар [1, 2]. Около половины случаев бесплодия вызваны нарушением репродуктивной функции у мужчин. В настоящее время установлен ряд факторов, определяющих мужское бесплодие: хромосомные аномалии, инфекции, эндокринопатии, уязвимость к стрессовым факторам, окислительный стресс и др. [3–10]. Около 40–50% случаев мужского бесплодия обусловлено патозооспермией [11]. При этом остается недостаточно исследованным вопрос о роли полиморфных вариантов генов в развитии данной патологии. Выявление взаимоотношений полиморфных локусов может определить стратегию персонализированной терапии при патозооспермии. Особый интерес представляет исследование SNP генов, связанных с ферментами, принимающими участие в свободнорадикальных процессах при патозооспермии, поскольку по данным ряда авторов окислительное повреждение сперматозоидов лежит в основе 30–80% мужского бесплодия [2, 12–14].

Активные формы кислорода (АФК) представляют собой свободные радикалы или нерадикалы, такие как перекись водорода. Они обладают высокой реакционной способностью, образуются в результате метаболизма кислорода и присутствуют во всех аэробных организмах [15]. В зависимости от концентрации, ме-

ста и времени воздействия АФК могут оказывать положительное или отрицательное воздействие на сперматозоиды. На нормальном физиологическом уровне АФК необходимы для подвижности, капацитации, гиперактивации, акросомальной реакции и, следовательно, оплодотворения [16–17]. Избыточное производство свободных радикалов, превышающее антиоксидантную способность как сперматозоидов, так и семенной плазмы, известное как окислительный стресс (ОС), может привести к апоптозу, перекисному окислению липидов, низкому качеству сперматозоидов и повреждению их белков и ДНК [18–19].

В семенной плазме и сперматозоидах изучена активность NO-синтазы (NOS), а также антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) и параоксоназы (PON) [20–21]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов этих ферментов являются важным этиологическим фактором мужского бесплодия, поэтому они могут способствовать возникновению infertility, особенно в условиях окислительного стресса [22]. Также актуальным является изучение полиморфизмов гена 8-оксогуаниновой гликозилазы 1 (OGG1), поскольку данный фермент связан с идиопатическим бесплодием у мужчин [23]. Анализ его взаимодействия с полиморфизмами антиоксидантных генов может способствовать определению его роли в антиоксидантном сигнальном пути при муж-

ском бесплодии, связанном с развитием окислительного стресса, а также позволит оценить его потенциал как генетического маркера для диагностики риска мужского бесплодия в клинической практике.

Обнаружение взаимодействия однонуклеотидных полиморфизмов полезно для понимания предрасположенности человека к тем или иным заболеваниям. Целью данного исследования было проведение анализа межгенных взаимодействий полиморфизмов *PON1(Q192R)*, *SOD1(G7958A)*, *CAT(C262T)*, *NOS3(C786T)* и *hOGG1(Ser326Cys)* при патозооспермии.

## Методы

В соответствии с «Этическими принципами научных медицинских исследований с участием человека» Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с поправками 2000 г.), а также «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все исследования проводились с информированного согласия обследованных пациентов (утверждено приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266).

В обследовании приняли участие 80 соматически здоровых мужчин в возрасте от 23 до 48 лет, обратившихся в ООО «Центр репродукции человека и ЭКО» (г. Ростов-на-Дону) с проблемой бесплодия в браке и патозооспермией в анамнезе. Из исследования были исключены пациенты с азооспермией, генетическими заболеваниями, наличием воспалительных процессов различной этиологии, а также пациенты из пар с недоказанным женским бесплодием. Контрольная группа состояла из 50 доноров спермы, сотрудничавших с ООО «Центр репродукции человека и ЭКО». Все испытуемые проходили анкетирование и медицинский осмотр у врача-андролога. Морфологический анализ сперматозоидов проводили в соответствии с критериями Крюгера [24].

Проведено одномоментное исследование «случай-контроль», изучена взаимосвязь полиморфизмов *PON1 Q192R*, *SOD1 G7958A*, *CAT C262T*, *NOS3 C786T* и *hOGG1 Ser326Cys*. Полиморфные локусы исследованных генов идентифицировали методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (NPF «Lytech», Russia).

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга определяли с использованием Hardy-Weinberg equilibrium calculator в программе [www.oege.org/software/Hardy-Weinberg](http://www.oege.org/software/Hardy-Weinberg). Для коррекции множественных сравнений использовали пермутационный тест. Оценку различий в распределении аллельных вариантов генов в обследованных группах осуществляли по критерию  $\chi^2$ . О риске развития патозооспермии судили по отношению шансов (odds ratio – OR). OR указан с 95%-ным доверительным интервалом (CI).

Для моделирования межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *PON1*, *SOD1*, *NOS3*, *CAT*, *hOGG1* использовали программное обеспечение Multifactor Dimensionality Reduction («MDR», версия 3.0.2, <https://sourceforge.net/projects/mdr>). В программе MDR с помощью многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается статистически значимая модель межгенного взаимодействия, позволяющая с наиболее высокой точностью и с наименьшей ошибкой определить повышенный или пониженный риск развития заболевания для пациента [25]. Оптимальной моделью считается модель с воспроизводимостью не менее 9 из 10 и диагностической эффективностью не менее 70%. В процессе моделирования были использованы следующие настройки поиска: количество атрибутов (attribute count range) от 1 до n (где n – количество анализируемых факторов); воспроизводимость модели (cross-validation count) – 100; анализ топ-моделей (track top models) – 1000; конфигурация метода поиска (search method configuration) – всесторонний (exhaustive); метод сравнения (ambiguous cell analysis) – точный тест Фишера (Fisher's exact test); классификация ячеек (ambiguous cell assignment) – неклассифицированные (unclassified).

## Результаты

В табл. 1 приведены результаты анализа частот распространения полиморфизмов изучаемых генов у жителей Ростовской области и их связи с риском развития патозооспермии. По результатам анализа нами не выявлено ассоциаций изучаемых индивидуальных SNP с риском развития патозооспермии.

С помощью программы MDR нами построены оптимальные модели межгенных взаимодействий генов ферментов, участвующих в свободнорадикальных процессах (*SOD1*, *PON1*, *NOS3*, *CAT*) и гена фермента репарации ДНК (*hOGG1*) для мужчин с патозооспермией. Оптимальная модель характеризовалась 100%-ной воспроизводимостью (Cross Validation consistency) и 78%-ной точностью предсказания (testing balanced accuracy). Чувствительность модели (Se) составила 0,7342, специфичность (Sp) – 0,8163. Данные представлены в табл. 2.

Исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и точности предсказания для данного анализа оптимальным межгенным взаимодействием является пятилокусная модель (*SOD1*, *CAT*, *PON1*, *NOS3*, *hOGG1*), которая характеризуется коэффициентом перекрестной проверки 10/10 и точностью предсказания 78% ( $\chi^2 = 36,74$  ( $p < 0,0001$ ), OR=12,27, 95% CI 5,09 – 29,55) На следующем этапе оценивалась информационная ценность каждого мар-

кера. Взаимодействие пары генов оценили с помощью схемы Фрюхтерман-Рейнгольда (рисунок).

Примечание: характер взаимодействия между генами при формировании фенотипа характеризуется цветом линии: красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, синий и зеленый – антагонизм,

коричневый – аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

При анализе величины информации для каждого гена в отдельности было показано, что полиморфные варианты изученных генов влияют на фенотипическое проявление патозооспермии с разной си-

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов *PON1*, *SOD1*, *NOS3*, *CAT*, *hOGG1*

Ген	Генотипы и аллели	Контроль (n-50)	Патозооспермия (n-80)	Критерий $\chi^2$ (p)
<i>PON1 Q192R</i>	<i>QQ</i>	30 (60,0%)	42 (55,3%)	0,70 (0,403)
	<i>QR</i>	18 (36,0%)	35 (38,1%)	
	<i>RR</i>	2 (4,0%)	3 (6,6%)	
	Аллель <i>Q</i>	78 (78,0%)	119 (74,4%)	0,440 (0,507)
	Аллель <i>R</i>	22 (22,0%)	41 (25,6%)	
<i>SOD1 G7958A</i>	<i>GG</i>	35 (70,0%)	63 (79,9%)	1,27 (0,260)
	<i>GA</i>	15 (30,0%)	17 (20,1%)	
	<i>AA</i>	0	0	
	Аллель <i>G</i>	85 (85,0%)	143 (89,4%)	1,09 (0,297)
	Аллель <i>A</i>	15 (15,0%)	17 (10,6%)	
<i>CAT C262T</i>	<i>CC</i>	30 (57,0%)	51 (64,0%)	0,184 (0,668)
	<i>CT</i>	15 (37,0%)	26 (32,0%)	
	<i>TT</i>	5 (6,0%)	3 (4,0%)	
	Аллель <i>C</i>	75 (75,0%)	128 (80,0%)	0,89 (0,344)
	Аллель <i>T</i>	25 (25,0%)	32 (20,0)	
<i>NOS3 C786T</i>	<i>CC</i>	8 (16,0%)	10 (14,1%)	0,316 (0,575)
	<i>CT</i>	23 (46,0%)	40 (46,9%)	
	<i>TT</i>	19 (38,0%)	30 (39,0%)	
	Аллель <i>C</i>	39 (39,0%)	60 (37,5%)	0,059 (0,809)
	Аллель <i>T</i>	61 (61,0%)	100 (62,5%)	
<i>hOGG1 Ser326Cys</i>	<i>Ser/Ser</i>	33 (66,0%)	49 (59,1%)	0,298 (0,586)
	<i>Ser/Cys</i>	17 (34,0%)	25 (35,6%)	
	<i>Cys/Cys</i>	0	6 (5,3%)	
	Аллель <i>Ser</i>	83 (83,0%)	123 (76,9%)	1,403 (0,237)
	Аллель <i>Cys</i>	17 (17,0%)	37 (23,1%)	

Таблица 2

Модели межгенных взаимодействий *PON1 Q192R*, *SOD1 G7958A*, *CAT C262T*, *NOS3 C786T* и *hOGG1 Ser326Cys* при патозооспермии

Model	Bal. Acc. CV Testing	CV Consistency
<i>SOD1</i>	0,3524	5/10
<i>PON1, NOS3</i>	0,3872	4/10
<i>CAT, PON1, hOGG1</i>	0,5283	7/10
<i>CAT, PON, NOS3, hOGG1</i>	0,5481	7/10
<i>SOD1, CAT, PON, NOS3, hOGG1</i>	0,7820	10/10

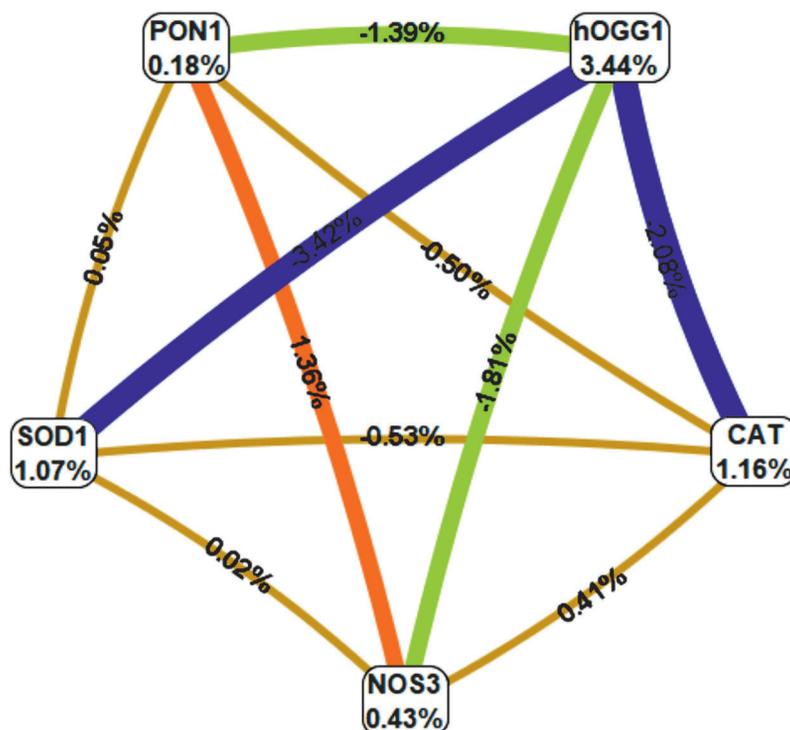
лой. Согласно схеме Фрюхтерман-Рейнгольда, из пяти анализируемых полиморфизмов наибольшим предсказательным потенциалом обладают полиморфизмы *hOGG1 Ser326Cys* (3,44%), *CAT C262T* (1,16%) и *SOD1 (G7958A)* (1,07%), тогда как наибольшим эффектом межгенного взаимодействия обладают локусы *PON1 (Q192R)* и *NOS3 (C786T)*. На долю данной комбинации приходится 1,36% фенотипической энтропии, что демонстрирует синергический эффект данных полиморфизмов при формировании патозооспермии у мужчин, проживающих в Ростовской области. Локусы *SOD1 G7958A* и *hOGG1 Ser326Cys*, *CAT C262T* и *hOGG1 Ser326Cys* показывают достаточно сильный антагонистический эффект (-3,42% и -2,08%, соответственно). Остальные локусы оказывают независимый эффект в формировании патозооспермии.

### Обсуждение

Повреждение ДНК в результате окислительного стресса является основной причиной нарушения функционирования сперматозоидов. Высокий уровень

окислительного стресса приводит к повреждению ДНК сперматозоидов, транскриптов РНК и теломер и, следовательно, может служить общей причиной мужского бесплодия, привычного невынашивания, врожденных пороков развития, сложных психоневрологических расстройств и онкологических заболеваний у детей, рожденных от мужчин с дефектными сперматозоидами. Сперматозоиды очень уязвимы к окислительному стрессу из-за ограниченного уровня антиоксидантной защиты и усеченного механизма эксцизионной репарации оснований ДНК (base excision repair, BER) [12].

Ген 8-оксогуанин-ДНК N-гликозилазы 1 человека (*OGG1*) кодирует ДНК-гликозилазу, которая участвует в эксцизионной репарации оснований 8-гидрокси-2-дезоксигуанина из окислительно поврежденной ДНК. Восстановление ДНК долгое время считалось невозможным в сперматозоидах человека из-за высокого уровня уплотнения ДНК в этих клетках. Однако подробное изучение пути эксцизионной репарации оснований в сперматозоидах человека выявило присутствие фермента, критически важного для этого пути — *OGG1*, который входит в субклеточную структуру ядра



**Рисунок.** Схема Фрюхтерман-Рейнгольда межгенных взаимодействий *PON1 (Q192R)*, *SOD1 (G7958A)*, *CAT (C262T)*, *NOS3 (C786T)* и *hOGG1 (Ser326Cys)* у мужчин с патозооспермией.

сперматозоидов и митохондрий. Когда ДНК сперматозоидов подвергается окислительной атаке, OGG1 немедленно отсекает остатки 8OHdG из ДНК, создавая базовый сайт, высвобождая окисленное основание во внеклеточное пространство [26]. Уровень 8OHdG в сперматозоидах человека значительно зависит от наличия полиморфизма *Ser326Cys* в гене *hOGG1*. Полиморфизм гена *hOGG1*, приводящий к замене *Ser* на *Cys* в 326 положении, ассоциирован со сниженной активностью фермента OGG1 [27]. Пациенты с вариантом *Cys/Cys* демонстрируют более высокие уровни 8OHdG в сперматозоидах, чем гомозиготные носители дикого типа (*Ser/Ser*) [28].

Проблема воздействия окислительного стресса на клетку может решаться на двух уровнях. Первичная атака АФК отражается антиоксидантной защитой клетки, прерывающей цепь биохимических событий с участием супероксидистителей. На втором уровне клетка распознает последствия сильного воздействия АФК и запускает систему репарации повреждений, или же вступает в апоптоз [29–30]. Наблюдаемый нами выраженный антагонизм ген-генного взаимодействия между локусами *SOD/hOGG1* (-3,42%) и *CAT/hOGG1* (-2,08%) (рисунок) показывает, что существует обратная зависимость между уровнем активности основных антиоксидантных ферментов и OGG1. Наличие полиморфных вариантов данных генов может повышать частоту свободно-радикального повреждения ДНК, что, в свою очередь, запускает активацию системы репарации.

В данной статье представлен подход с использованием метода снижения многофакторной размерности, который позволяет рассмотреть возможные комбинации SNPs генов антиоксидантной системы и генов репарации ДНК, выбранных для анализа межгенных взаимодействий в отношении развития патозооспермии. Полиморфизм генов антиоксидантной системы и генов системы репарации ДНК исследуются на наличие или отсутствие ассоциации с патозооспермией в различных популяциях. Полученные данные как подтверждают, так и отрицают ассоциацию этих генов с патозооспермией. К примеру, исследование Garcia-Rodriguez с соавт. (2018) показало, что полиморфизм *OGG1 Ser326Cys* ассоциирован с патозооспермией ( $\chi^2=12,67$ ,  $p=0,002$ ), конкретно, с аллелем *Cys* связано снижение концентрации [31]. Однако, в своем исследовании полиморфизма гена *CAT C262T* он обнаружил, что генотип *CC* был связан с повышенным риском мужского бесплодия ( $OR = 1,976$ ;  $CI=1,241-3,216$ ;  $p=0,006$ ), в то время как генотип *CT* оказывал протективный эффект ( $OR=0,479$ ;  $CI= 0,293-0,783$ ;  $p =0,003$ ). Функционально генотип *CT* показал более высокие концентрации фермента в семенной плазме, а также в 2,70 раза более

высокие уровни активности, чем генотип *CC*. Это говорит о том, что генотип *CAT 262CT* коррелирует с более низким риском мужского бесплодия [32]. В исследовании Behrouzi S. с соавт. М. Н. (2018) наблюдается значительная разница в распределении генотипов полиморфизма *PON1 Q192R* между бесплодными пациентами и контрольной группой ( $p = 0,001$ ). Их результаты показали, что пациенты с вариантом *QR* имели низкий риск идиопатического мужского бесплодия ( $OR=0,49$ ,  $95\%CI=0,33-0,73$ ,  $p=0,0004$ ), а аллель *R* может оказывать протективное действие на предрасположенность к идиопатическому мужскому бесплодию ( $OR=0,31$ ,  $95\%CI=0,21-0,47$ ,  $p=0,0001$ ) [33]. Большая часть работ «случай-контроль», даже если в них включено изучение различных генов, посвящена молекулярному анализу генов антиоксидантной системы и системы репарации ДНК без оценки возможных межгенных взаимодействий [34–39].

## Заключение

Идиопатическое мужское бесплодие может быть обусловлено как свободно-радикальными процессами, так и неблагоприятными факторами окружающей среды, генетическими и эпигенетическими отклонениями [40, 41]. Обнаружение новых генетических факторов мужской инфертильности при идиопатическом бесплодии является одной из приоритетных задач современной генетики.

Таким образом, анализ межгенных взаимодействий позволил выявить ключевые ген-генные взаимодействия, предрасполагающие к развитию патозооспермии в популяции Ростовской области. Полученные нами выводы требуют продолжения исследований в этом направлении на выборках из других популяций с целью сравнения и подтверждения выявленных закономерностей.

## Литература

1. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research*. 2019;(8). doi: 10.12688/f1000research.17076.1
2. Barati E., Nikzad H., Karimian M. Oxidative stress and male infertility: Current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2020;77(1):93-113. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03253-8>
3. Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility as a window to health. *Fertility and sterility*. 2018;110(5):810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
4. Hayden R.P., Flannigan R, Schlegel P.N. The role of lifestyle in male infertility: diet, physical activity, and body habitus. *Current urology reports*. 2018;19(7):1-10. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0805-0>

5. Lotti F., Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(5):287-307. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.20>
6. Moghbelinejad S., Mozdarani H., Ghoraeian P., et al. Basic and clinical genetic studies on male infertility in Iran during 2000-2016: A review. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2018;16(3):131.
7. Fafula R.V., Iefremova U.P., Onufrovych O.K., et al. Alterations in arginase-NO-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential. *Journal of medical biochemistry*. 2018;37(2):134. doi: 10.1515/jomb-2017-0049
8. Murshidi M.M., Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility and somatic health. *Urologic Clinics*. 2020;47(2):211-217. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.008>
9. Kamiński P., Baszyński J., Jerzak I., et al. External and genetic conditions determining male infertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5274. <https://doi.org/10.3390/ijms21155274>
10. Liu J.L., Peña V., Fletcher S.A., et al. Genetic testing in male infertility—reassessing screening thresholds. *Current opinion in urology*. 2020;30(3):317-323. doi: 10.1097/MOU.0000000000000764
11. Pandruvada S., Royfman R., Shah T.A., et al. Lack of trusted diagnostic tools for undetermined male infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;(1-12). <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02037-5>
12. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., et al. Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(8):470-485. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>
13. Khosrowbeygi A., Zarghami N. Levels of oxidative stress biomarkers in seminal plasma and their relationship with seminal parameters. *BMC clinical pathology*. 2007;7(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-7-6>
14. Huang Ch., Cao X., Pang D., et al. Is male infertility associated with increased oxidative stress in seminal plasma? A-meta analysis. *Oncotarget*. 2018;9(36):24494. doi: 10.18632/oncotarget.25075
15. Prieto-Bermejo R., Romo-González M., Pérez-Fernández A., et al. Reactive oxygen species in haematopoiesis: leukaemic cells take a walk on the wild side. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(1):1-18. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0797-0>
16. Agarwal A., Sengupta P. Oxidative stress and its association with male infertility. *Male infertility*. — Springer, Cham. 2020;(57-68). doi: 10.1007/978-3-030-32300-4\_6
17. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., et al. Harmful and beneficial role of ROS *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;(1-3). doi: 10.1155/2016/7909186
18. Aitken R.J. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. *Molecular reproduction and development*. 2017;84(10):1039-1052. doi: 10.1002/mrd.22871
19. Subramanian V., Ravichandran A., Thiagarajan N., et al. Seminal reactive oxygen species and total antioxidant capacity: Correlations with sperm parameters and impact on male infertility. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2018;45(2):88. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.88
20. Mesguer M., Martinez-Conejero A., Lourdes M., et al. The human sperm glutathione system: a key role in male fertility and successful cryopreservation. *Drug metabolism letters*. 2007;1(2):121-126. <https://doi.org/10.2174/187231207780363633>
21. Ammar O., Tekeya O., Hannachi I., et al. Increased sperm DNA fragmentation in infertile men with varicocele: relationship with apoptosis, seminal oxidative stress, and spermatc parameters. *Reproductive Sciences*. 2021;28(3):909-919. doi: 10.1007/s43032-020-00311-6
22. Carrell D.T., Aston K.I. The search for SNPs, CNVs, and epigenetic variants associated with the complex disease of male infertility. *Systems biology in reproductive medicine*. 2011;57(1-2):17-26. doi: 10.3109/19396368.2010.521615
23. Jalilvand A., Karimi N. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia*. 2020;(13633-13633). doi: 10.1111/and.13633
24. Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F., et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1988;49(1):112-117. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59660-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59660-5)
25. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа генетических и гено-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1). doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1
26. Smith T.B., Dun M.D., Smith N.D., et al. The presence of a truncated base excision repair pathway in human spermatozoa that is mediated by OGG1. *Journal of cell science*. 2013;126(6):1488-1497. doi: 10.1242/jcs.121657
27. Kiffmeyer W.R., Langer E., Davies S.M., et al. Genetic Polymorphisms in the Hmong Population. *Cancer*. 2004;100(2):411-417. doi: 10.1002/cncr.11913
28. Chen S.S.S., Chiu L.P. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and male subfertility in Taiwanese patients with varicocele. *Andrologia*. 2018;50(5):13007. doi: 10.1111/and.13007
29. Волков А.Н. Полиморфизм супероксиддисмутаза как генетически обусловленный фактор различной реакции клеток на окислительный стресс. В сб. *Организм и среда жизни (к 206-летию со дня рождения Карла Францевича Рулье): сборник материалов III Международной научнопрактической конференции (г. Кемерово, 28 февраля 2020 г.)* / Отв. ред. Л.В. Начева. — Кемерово, 2020. — 132 с.
30. Проскурнина Е.В., Мельников Н.А., Долгих О.А. и др. Антиоксидантный потенциал семенной жидкости при нормозооспермии и патозооспермии. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(2):14-19. doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-14-19
31. Garcia-Rodriguez A., de la Casa M., Gosálvez J., et al. CAT-262CT Genotype shows higher catalase activity in seminal plasma and lower risk of male infertility. *Meta Gene*. 2018;18:16-22. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.07.011>
32. Garcia-Rodriguez A., de la Casa M., Serrano M., et al. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia*. 2018;50(10):13115. doi: 10.1111/and.13115
33. Behrouzi S., Mashayekhi F., Bahadori M.H. The association of PON1 192 Q/R polymorphism with the risk of idiopathic male infertility in northern Iran. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2018;10(4):253.
34. Fattahi A., Tavilani H., Esfahani M., et al. Genotype and phenotype frequencies of paraoxonase 1 in fertile and infertile men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015. doi: 10.3109/19396368.2014.960624
35. Sabouhi S., Salehi Z., Bahadori M.H., et al. Human catalase gene polymorphism (CAT C-262 T) and risk of male infertility. *Andrologia*. 2015;47(1):97-101. doi: 10.1111/and.12228. Epub 2014 Jan 23
36. Song P., Zou S., Chen T., et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, 4a4b, and G894T polymorphisms and male infertility: study for idiopathic asthenozoospermia and meta-analysis. *Biology of reproduction*. 2015;92(2):1-9. doi: 10.1095/biolreprod.114.123240.
37. Myandina G.I., Kulchenko N.G., Alhejoj H. The frequency of polymorphism—262 C>T CAT gene of infertile men in the Moscow region. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(3). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14116>
38. Xu P., Zhu Y., Liang X., et al. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase 1 are associated with the serum lipid profiles of Han Chi-

- nese adults in a sexually dimorphic manner. *PLoS one*. 2020;15(6):0234716. doi: 10.1371/journal.pone.0234716. eCollection 2020
39. Mousavi-Nasab F.S., Colagar A.H. Investigation of the association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-T786C gene polymorphism with the risk of male infertility in an Iranian population. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(18):22434-22440. doi: 10.1007/s11356-020-08860-8
  40. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(6):369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3
  41. Wyck S., Herrera C., Requena C.E., et al. Oxidative stress in sperm affects the epigenetic reprogramming in early embryonic development. *Epigenetics & chromatin*. 2018;11(1):1-17. doi: 10.1186/s13072-018-0224-y.
- ### References
1. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research*. 2019;(8). doi: 10.12688/f1000research.17076.1
  2. Barati E., Nikzad H., Karimian M. Oxidative stress and male infertility: Current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(1):93-113. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03253-8
  3. Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility as a window to health. *Fertility and sterility*. 2018;110(5):810-814. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015
  4. Hayden R.P., Flannigan R., Schlegel P.N. The role of lifestyle in male infertility: diet, physical activity, and body habitus. *Current urology reports*. 2018;19(7):1-10. https://doi.org/10.1007/s11934-018-0805-0
  5. Lotti F., Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(5):287-307. https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.20
  6. Moghbelinejad S., Mozdarani H., Ghoraeian P., et al. Basic and clinical genetic studies on male infertility in Iran during 2000-2016: A review. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2018;16(3):131.
  7. Fafula R.V., Iefremova U.P., Onufrovych O.K., et al. Alterations in arginase-NO-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential. *Journal of medical biochemistry*. 2018;37(2):134. doi: 10.1515/jomb-2017-0049
  8. Murshidi M.M., Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility and somatic health. *Urologic Clinics*. 2020;47(2):211-217. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.008
  9. Kamiński P., Baszyński J., Jerzak I., et al. External and genetic conditions determining male infertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5274. https://doi.org/10.3390/ijms21155274
  10. Liu J.L., Peña V., Fletcher S.A., et al. Genetic testing in male infertility—reassessing screening thresholds. *Current opinion in urology*. 2020;30(3):317-323. doi: 10.1097/MOU.0000000000000764
  11. Pandravadia S., Royfman R., Shah T.A., et al. Lack of trusted diagnostic tools for undetermined male infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;(1-12). https://doi.org/10.1007/s10815-020-02037-5
  12. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., et al. Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(8):470-485. https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69
  13. Khosrowbeygi A., Zarghami N. Levels of oxidative stress biomarkers in seminal plasma and their relationship with seminal parameters. *BMC clinical pathology*. 2007;7(1):1-6. https://doi.org/10.1186/1472-6890-7-6
  14. Huang Ch., Cao X., Pang D., et al. Is male infertility associated with increased oxidative stress in seminal plasma? A-meta analysis. *Oncotarget*. 2018;9(36):24494. doi: 10.18632/oncotarget.25075
  15. Prieto-Bermejo R., Romo-González M., Pérez-Fernández A., et al. Reactive oxygen species in haematopoiesis: leukaemic cells take a walk on the wild side. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(1):1-18. https://doi.org/10.1186/s13046-018-0797-0
  16. Agarwal A., Sengupta P. Oxidative stress and its association with male infertility. *Male infertility*. — Springer, Cham. 2020;(57-68). doi: 10.1007/978-3-030-32300-4\_6
  17. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., et al. Harmful and beneficial role of ROS Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;(1-3). doi: 10.1155/2016/7909186
  18. Aitken R.J. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. *Molecular reproduction and development*. 2017;84(10):1039-1052. doi: 10.1002/mrd.22871
  19. Subramanian V., Ravichandran A., Thiagarajan N., et al. Seminal reactive oxygen species and total antioxidant capacity: Correlations with sperm parameters and impact on male infertility. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2018;45(2):88. doi: 10.5653/cepm.2018.45.2.88
  20. Meseguer M., Martinez-Conejero A., Lourdes M., et al. The human sperm glutathione system: a key role in male fertility and successful cryopreservation. *Drug metabolism letters*. 2007;1(2):121-126. https://doi.org/10.2174/187231207780363633
  21. Ammar O., Tekeya O., Hannachi I., et al. Increased sperm DNA fragmentation in infertile men with varicocele: relationship with apoptosis, seminal oxidative stress, and spermatid parameters. *Reproductive Sciences*. 2021;28(3):909-919. doi: 10.1007/s43032-020-00311-6
  22. Carrell D.T., Aston K.I. The search for SNPs, CNVs, and epigenetic variants associated with the complex disease of male infertility. *Systems biology in reproductive medicine*. 2011;57(1-2):17-26. doi: 10.3109/19396368.2010.521615
  23. Jalilvand A., Karimi N. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia*. 2020;(13633-13633). doi: 10.1111/and.13633
  24. Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F., et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1988;49(1):112-117. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59660-5
  25. Ponomarenko I.V. Ispol'zovaniye metoda Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) i yego modifikatsiy dlya analiza gen-gennykh i genno-sredovykh vzaimodeystviy pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh (obzor) [Using the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method and its modifications for the analysis of gene-gene and gene-environmental interactions in genetic-epidemiological studies (review)]. *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy [Biomedical Research Scientific Results]*. 2019;5(1). (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1
  26. Smith T.B., Dun M.D., Smith N.D., et al. The presence of a truncated base excision repair pathway in human spermatozoa that is mediated by OGG1. *Journal of cell science*. 2013;126(6):1488-1497. doi: 10.1242/jcs.121657
  27. Kiffmeyer W.R., Langer E., Davies S.M., et al. Genetic Polymorphisms in the Hmong Population. *Cancer*. 2004;100(2):411-417. doi: 10.1002/cncr.11913
  28. Chen S.S.S., Chiu L.P. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and male subfertility in Taiwanese patients with varicocele. *Andrologia*. 2018;50(5):13007. doi: 10.1111/and.13007
  29. Volkov A. N. Polimorfizm superoksiddismutaz kak geneticheskii obuslovlennyi faktor razlichnoy reaktivnoy kletki na oksidativnyy stress [Polymorphism of superoxide dismutases as a genetically determined factor in different cell responses to oxidative stress]. *V sb. Organizm i*

- sreda zhizni (k 206-letiyu so dnya rozhdeniya Karla Frantsevicha Rul'ye): sbornik materialov III Mezhdunarodnoy nauchnoprakticheskoy konferentsii (g. Kemerovo, 28 fevralya 2020 g.) / Otv. red. L.V. Nacheva [In: Organism and living environment (to the 206th anniversary of the birth of Karl Frantsevich Rulier): collection of materials of the III International Scientific and Practical Conference (Kemerovo, February 28, 2020) / Ed. ed. L.V. Nacheva]. Kemerovo, 2020.- 132 p. (In Russ.)
30. Proskurnina E. V. et al. Antioksidantnyy potentsial semennoy zhidkosti pri normozoospermii i patozoospermii [Antioxidant potential of seminal fluid in normozoospermia and pathozoospermia]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and genital surgery]*. 2020;21(2):14-19. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-14-19
  31. Garcia-Rodriguez A., de la Casa M., Gosálvez J., et al. CAT-262CT Genotype shows higher catalase activity in seminal plasma and lower risk of male infertility. *Meta Gene*. 2018;18:16-22. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.07.011>
  32. Garcia-Rodriguez A., de la Casa M., Serrano M., et al. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia*. 2018;50(10):13115. doi: 10.1111/and.13115
  33. Behrouzi S., Mashayekhi F., Bahadori M.H. The association of PON1 192 Q/R polymorphism with the risk of idiopathic male infertility in northern Iran. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2018;10(4):253.
  34. Fattahi A., Tavilani H., Esfahani M., et al. Genotype and phenotype frequencies of paraoxonase 1 in fertile and infertile men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015. doi: 10.3109/19396368.2014.960624
  35. Sabouhi S., Salehi Z., Bahadori M.H., et al. Human catalase gene polymorphism (CAT C-262 T) and risk of male infertility. *Andrologia*. 2015;47(1):97-101. doi: 10.1111/and.12228. Epub 2014 Jan 23
  36. Song P., Zou S., Chen T., et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, 4a4b, and G894T polymorphisms and male infertility: study for idiopathic asthenozoospermia and meta-analysis. *Biology of reproduction*. 2015;92(2):1-9. doi: 10.1095/biolreprod.114.123240.
  37. Myandina G.I., Kulchenko N.G., Alhejoj H. The frequency of polymorphism—262 C>T CAT gene of infertile men in the Moscow region. *Medical Bulletin of the North Caucasus*.2019;14(3). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14116>
  38. Xu P., Zhu Y., Liang X., et al. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase 1 are associated with the serum lipid profiles of Han Chinese adults in a sexually dimorphic manner. *PLoS one*. 2020;15(6):0234716. doi: 10.1371/journal.pone.0234716. eCollection 2020
  39. Mousavi-Nasab F.S., Colagar A.H. Investigation of the association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-T786C gene polymorphism with the risk of male infertility in an Iranian population. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(18):22434-22440. doi: 10.1007/s11356-020-08860-8
  40. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(6):369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3
  41. Wyck S., Herrera C., Requena C.E., et al. Oxidative stress in sperm affects the epigenetic reprogramming in early embryonic development. *Epigenetics & chromatin*. 2018;11(1):1-17. doi: 10.1186/s13072-018-0224-y.