

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.01.26-39>

Исследование влияния CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора и родительского происхождения дополнительной X-хромосомы на клинико-лабораторные показатели у подростков с синдромом Клайнфельтера

Беспалюк Д.А.¹, Чугунов И.С.¹, Черных В.Б.², Опарина Н.В.^{2,3,4}, Степанова А.А.²,
Щагина О.А.², Карева М.А.¹, Петеркова В.А.¹

1 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России
117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

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

3 – ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А.С.Логина Департамента здравоохранения г. Москвы
111123, г. Москва, улица Новогириевская, д.1, к.1

4 – ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

Введение. Синдром Клайнфельтера (СК) – аномалия половых хромосом, характеризующаяся высокой распространенностью в различных популяциях, гипергонадотропным гипогонадизмом и мужским бесплодием, выраженной клинической вариабельностью симптомов и часто поздней диагностикой. Причины фенотипической вариабельности СК, в том числе роль генетических, эпигенетических и средовых факторов, до сих пор недостаточно изучены.

Цель: исследование влияния CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) и родительского происхождения дополнительной X-хромосомы на клинико-лабораторные показатели у пациентов с СК.

Методы. Обследованы 34 пациента с СК от 5 до 18 лет, имеющие кариотипы 47,XXY (n=32); 48,XXYY (n=1) и mos 47,XXY[22]/46,XY[8] (n=1). Два пациента являлись монозиготными близнецами, остальные не были родственниками. Родительское происхождение X-хромосом определяли путём генотипирования пациентов и родителей по (CAG)n-полиморфному локусу гена AR и (GAAA)n полиморфному локусу, расположенному вблизи гена RP2. Влияние родительского происхождения дополнительной хромосомы X и количества CAG-повторов на клинико-лабораторные показатели оценено у 22 подростков с кариотипом 47,XXY, достигших стадии полового развития по Таннеру ≥ 2 , не получавших заместительную терапию препаратами тестостерона на момент обследования.

Результаты. Количество CAG-повторов в гене AR у пациентов с СК варьировало от 16 до 27, 22 аллеля (32,4%) содержали 20 или 21 повтор. По числу CAG-повторов группа из 22 подростков с СК была разделена на 3 подгруппы: носители «коротких» аллелей ((CAG)n ≤ 19 ; 6 пациентов), «средних» аллелей ((CAG)n=20–25; 12 пациентов) и «длинных» аллелей ((CAG)n ≥ 26 ; 4 пациента). Сравнительный анализ данных антропометрии (SDS роста и ИМТ, Δ SDS сегментов тела) не выявил статистически значимых различий между подгруппами. В группе носителей «длинных» аллелей отмечены более высокие уровни тестостерона и инсулина, больший объем тестикул по сравнению с носителями «средних» и «коротких» аллелей. По уровням гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), показателям метаболического профиля (ХС общего, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), исследуемые группы также не различались. Родительское происхождение дополнительной X-хромосомы установлено у 33 пациентов, из них у 22 (67%) выявлено материнское происхождение (Xm), у 11 (33%) – отцовское (Xp). Анализ влияния происхождения хромосомы X на показатели антропометрии, гормонального и липидного профиля у отобранных для исследования 22 подростков (из них 15 с дополнительной Xm, 7 с дополнительной Xp) не выявил статистически значимых различий между подгруппами. Таким образом, существенного влияния родительского происхождения дополнительной X-хромосомы на клинические и гормонально-метаболические показатели в исследованной выборке пациентов с СК не выявлено.

Ключевые слова: синдром Клайнфельтера, андрогеновый рецептор, CAG-полиморфизм, родительское происхождение X-хромосомы.

Для цитирования: Беспалюк Д.А., Чугунов И.С., Черных В.Б., Опарина Н.В., Степанова А.А., Щагина О.А., Карева М.А., Петеркова В.А. Исследование влияния CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора и родительского происхождения дополнительной X-хромосомы на клинико-лабораторные показатели у подростков с синдромом Клайнфельтера. *Медицинская генетика* 2024; 23(1): 26-39.

Автор для корреспонденции: Беспалюк Дарья Алексеевна; e-mail: dariabespaluk@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ» (благотворительная программа «Альфа-Эндо»), а также в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.12.2023

Study of the influence of androgen receptor gene CAG polymorphism and the parental origin of the additional X chromosome on clinical and laboratory parameters in adolescents with Klinefelter syndrome

Bespalyuk D.A.¹, Chugunov I.S.¹, Chernykh V.B.², Oparina N.V.^{2,3,4}, Stepanova A.A.², Shchagina O.A.², Kareva M.A.¹, Peterkova V.A.¹

1 – Endocrinology Research Centre

112, Dm.Ulyanova st., Moscow, 117292, Russian Federation

2 – Research Centre for Medical Genetics

1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

3 – Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov

1 p. 1, Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russian Federation

4 – Russian Reserch Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

2, Abrikosovsky per., Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Klinefelter syndrome (KS) is a sex chromosome abnormality characterized by high prevalence in various populations, hypergonadotropic hypogonadism, male infertility, pronounced clinical variability of symptoms and commonly late diagnosis. The causes of phenotypic variability of KS, including the influence of genetic, epigenetic and environment factors on it, is still not well understood.

Aim: evaluation of the CAG polymorphism of androgen receptor (AR) gene and the parental origin of the X chromosomes on clinical and laboratory parameters in Klinefelter syndrome patients.

Methods. We examined 34 KS patients 5-18 years of age with following karyotypes: 47,XXY (n=32); 48,XXYY (n=1) и mos 47,XXY[22]/46,XY[8] (n=1). Two patients were monozygotic twins, the other patients were unrelated. Parental origin of the X chromosomes was determined by genotyping for (CAG)_n polymorphism of the AR gene and (GAAA)_n polymorphism, near to the RP2 gene, in patients and parents. The influence of the origin of the additional X chromosome and CAG-repeats of AR gene on the clinical and laboratory parameters was assessed in 22 adolescents with a karyotype 47,XXY, who had reached the Tanner stage of sexual development ≥2, and not received testosterone replacement therapy at the time of examination.

Results. The number of CAG repeats of the AR gene in KS patients was ranged from 16 to 27, and 22 alleles (32.4%) contained from 20 or 21 repeats. According to CAG-repeats, a group of 22 adolescents with KS was divided into 3 subgroups: carriers of "short" alleles ((CAG)_n ≤19; 6 patients), "medium" alleles ((CAG)_n=20–25; 12 patients) and "long" alleles ((CAG)_n ≥26; 4 patients) alleles. Comparative analysis of anthropometric data (SDS of height and BMI, ΔSDS of body segments) did not reveal statistically significant differences between subgroups. In the group of carriers of "long" alleles, higher levels of testosterone and insulin and a larger testicular volume were noted compared to carriers of "medium" and "short" alleles. The study groups also did not differ in the levels of gonadotropins (LH, FSH) and metabolic profile indicators (total cholesterol, LDL, HDL, TG). The parental origin of the additional X chromosome was established in 33 patients, of which 22 (67%) patients had maternal origin (X_m), and 11 (33%) individuals had paternal origin (X_p). Analysis of the influence of the origin of the X chromosome on anthropometric indicators, hormonal and lipid profiles in 22 adolescents selected for the study (additional X_m, n=15; additional X_p, n=7) did not reveal statistically significant differences between the subgroups. No significant influence of the parental origin of the additional X chromosome and the CAG polymorphism of the androgen receptor gene on clinical and hormonal-metabolic parameters in our sample of KS patients, was found.

Keywords: Klinefelter syndrome, androgen receptor, CAG-polymorphism, parental origin of the additional X chromosome.

For citation: Bespalyuk D.A., Chugunov I.S., Chernykh V.B., Oparina N.V., Stepanova A.A., Shchagina O.A., Kareva M.A., Peterkova V.A. Study of the influence of androgen receptor gene CAG polymorphism and the parental origin of the additional X chromosome on clinical and laboratory parameters in adolescents with Klinefelter syndrome. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(1): 26-39. (In Russ.)

Corresponding author: Daria A. Bespalyuk; **e-mail:** dariabespalyuk@gmail.com

Funding. The study was carried out with the financial support of the Foundation for Support and Development of Philanthropy "KAF" (charitable program "Alpha-Endo"), as well as under the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia for the Research Centre for Medical Genetics.

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

Accepted: 20.12.2023

Введение

Синдром Клайнфельтера (СК) — наиболее распространенная аномалия половых хромосом, встречающаяся с частотой от 1:500 до 1:1000 новорождённых мальчиков [1] и обусловленная наличи-

ем в кариотипе дополнительной хромосомы X (одной или более). У 85-87% пациентов с СК обнаруживают «классический» цитогенетический вариант синдрома — кариотип 47,XXY. Характерными и наиболее частыми

клиническими проявлениями СК являются гипергонадотропный гипогонадизм (малый объем тестикул, высокие уровни гонадотропинов и низкий уровень тестостерона) и первичное мужское бесплодие, обусловленное необструктивной азооспермией или олигозооспермией. В клинической картине синдрома также могут встречаться заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения, остеопороз, высокорослость, особенности речевого развития. Для СК характерны клиническая вариабельность и различное время появления симптомов, как детском возрасте или в пубертате, так и во взрослом возрасте. Зачастую заболевание диагностируют поздно, у взрослых в связи с бесплодием, что может снижать качество жизни пациентов [2].

Несмотря на то, что СК впервые был описан более чем 80 лет назад и активно изучается во всем мире, в настоящее время остается много нерешенных вопросов относительно генетики, патогенеза и клинической вариабельности данного заболевания. Помимо генетических вариантов СК, одним из факторов, модифицирующих его проявления, является влияние X-сцепленных и аутосомных генов, дифференциально экспрессирующихся при наличии дополнительной X-хромосомы [3–5]. Молекулярно-генетические исследования с анализом X-сцепленных локусов/маркеров у пациентов с СК и их родителей показали, что данная гоносомная анеуплоидия, как правило, возникает в результате нерасхождения половых хромосом в процессе мейоза в гаметогенезе родителей, как у отца, так и у матери [6]. Первые исследования, целью которых являлось определение родительского происхождения X-хромосомы и оценка его влияния на клиническую картину заболевания, были проведены еще в 90-х годах [7]. Полученные авторами данные противоречивы: некоторые авторы свидетельствуют о таком влиянии, другие исследователи не выявили значимых гено-фенотипических корреляций, поэтому исследования в этой области продолжаются [3, 8, 9].

Еще одним генетическим фактором, влияющим на фенотип и вариабельность клинических симптомов у пациентов с СК, может являться CAG-полиморфный локус в экзоне 1 гена андрогенового рецептора (AR). Андрогены играют ключевую роль в регуляции развития и функционирования мужской репродуктивной системы, реализуя свою функцию через AR. Ген AR расположен на длинном плече X-хромосомы (локус Xq12) и содержит 8 экзонов. В экзоне 1 располагается вариабельная по количеству тринуклеотидных повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин) последовательность,

кодирующая полиглутаминовый тракт в белке AR. Экспансия повторов более 41 приводит к спинобульбарной мышечной атрофии, СБМА (болезни Кеннеди) [10]. Как сниженное (менее 18), так и повышенное (28 и более) количество CAG-повторов ассоциировано с нарушением мужской фертильности, поскольку может нарушать функцию AR, приводя к нарушению сперматогенеза и бесплодию [11, 12]. В России изучение влияния родительского происхождения дополнительной X-хромосомы, аллельных вариантов X-сцепленных генов, в частности полиморфных вариантов гена AR, на фенотип и клинико-лабораторные параметры у пациентов с СК ранее не проводилось.

Цель исследования: изучить влияние CAG-полиморфизма гена AR и родительского происхождения дополнительной X-хромосомы на клинико-лабораторные показатели у подростков с СК.

Методы

Место и время проведения исследования

Клинико-лабораторное и функциональное обследование 34 пациентов с СК проводили на базе НИИ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Цитогенетическое исследование и анализ полиморфизма CAG-повторов гена AR выполняли в ФГБНУ «МГНЦ». Набор пациентов осуществлен в период с марта 2018г. по май 2020 г.

Дизайн исследования

Проведено проспективное одноцентровое одномоментное исследование.

Критерии включения: возраст пациентов менее 18 лет, диагноз синдром Клайнфельтера, подтвержденный цитогенетическим исследованием (анализом кариотипа).

Критерии исключения: наличие в кариотипе 3 или более хромосом X, или дополнительных хромосомных аномалий, или наследственных синдромов, не связанных с СК, тяжелые психические расстройства, отказ пациента и/или его родителей от участия в исследовании.

Методы

Клиническое обследование включало антропометрические измерения: оценку показателей роста и массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) и его стандартного отклонения (Standard Deviation Score – SDS), измерение SDS верхнего и нижнего сегментов тела. Рост и сегменты тела измеряли на ростоме-

ре SECA с точностью до 0,1 см, измерение массы тела проводили на весах SECA с точностью до 0,01 кг. Расчеты SDS роста, сегментов тела и ИМТ проводили с помощью компьютерной программы Auxology версия 1,0 b17 (Pfizer, США). Показатели роста оценивали согласно референсным значениям, разработанным J. Tanner и R. Whitehouse (1976) [13], SDS ИМТ — согласно J. Cole (2000) [14]. Стадию полового развития оценивали по классификации Таннера [15]. Объем тестикул измеряли с помощью орхидометра Прадера. Биохимическое исследование включало определение уровня глюкозы в плазме крови, в сыворотке крови уровней общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) на биохимическом анализаторе «Architect C4000» (Abbott Diagnostics, США). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария). Оценку инсулинорезистентности (ИР) выполняли, рассчитывая индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: $\text{ИРИ (базальный уровень)} \times \text{Гл (базальный уровень)} / 22,5$, где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл — глюкоза, ммоль/л. ИР диагностировали при значении индекса НОМА $>3,2$. Гормональное исследование включало в себя определение уровней в сыворотке крови общего тестостерона (Т общий), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, «Johnson&Johnson», США). Инструментальное обследование включало рентгенографию кистей рук с лучезапястными суставами в прямой проекции, используя рентгенодиагностическую систему Optima RF420 (GE Healthcare, Япония) с целью определения «костного возраста» (КВ), который оценивали в соответствии с общепринятой методикой по атласу W. Greulich, S.I. Pyle «Radiograph Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist», Stanford University Press, Stanford, California (1959).

Анализ кариотипа выполняли путём стандартного цитогенетического исследования на препаратах GTG-окрашенных метафазных хромосом, полученных из ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови в соответствии с общепринятым протоколом. В каждом образце анализировали 30 метафазных пластинок.

(GAG)n полиморфный локус в экзоне 1 гена *AR* анализировали с использованием ПЦР методом ПДАФ (полиморфизма длин амплифицированных фрагментов) в соответствии с утвержденной и апробированной медицинской технологией ФГБНУ «МГНЦ» [10, 12]. Количество CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR/HUMARA* определяли, сравнивая опытные образцы ДНК с контрольными, в которых число повторов было предварительно установлено методом секвенирования по Сэнгеру. Для секвенирования применяли набор реактивов ABI Dye Terminator, версия 1 с последующим анализом на приборе 3130 ABI genetic analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные секвенограммы анализировали с использованием программного обеспечения Chromas (Technelysium, США). Родительское происхождение дополнительной хромосомы X определяли с помощью анализа X-специфичных маркеров: (CAG)n полиморфного локуса в экзоне 1 гена *AR/HUMARA* и (GAAA)n полиморфного локуса, расположенного вблизи от гена *RP2*, сравнивая генотипы пациентов с генотипами родителей.

Статистический анализ

Обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 12.0 («StatSoft Inc.», США). Учитывая, что исследуемые параметры не имели нормального распределения, расчет медиан проведен с указанием нижнего и верхнего квартиля (Me [QH;QB]). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрических критериев. Сравнение двух независимых групп проводили с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости различий принимали при значении вероятности $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 20 от 08.11.2017г.). Все пациенты и их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам цитогенетического исследования у 32 (94%) из 34 пациентов с СК кариотип по лимфоцитам периферической крови определен как 47,XXY, из них два пациента с кариотипом 47,XXY (пациенты 17 и 18) являлись монозиготными близнецами, осталь-

ные пациенты не являлись родственниками. У двух (6%) пациентов выявлены другие цитогенетические варианты СК: кариотип 48,XXYY (пациент 3) и мозаичный вариант – mos 47,XXY[22]/46,XY[8] (пациент 26)

(табл. 1). По результатам анализа тринуклеотидных повторов в CAGn полиморфном локусе в экзоне 1 гена *AR* установлено, что 19 пациентов являлись гомозиготами, а 14 – гетерозиготами (табл. 1, рис. 1). Возраст

Таблица 1. Результаты цитогенетического и молекулярно-генетического исследования у 34 пациентов с СК

Table 1. Results of cytogenetic and molecular genetic studies in 34 patients with KS

№	Возраст, лет	Кариотип	Количество CAG повторов в экзоне 1 гена <i>AR</i> , n	Зиготность по гену <i>AR</i>	Происхождение дополнительной X-хромосомы
1	15	47,XXY	21	Гомозигота	Отцовская
2	14	47,XXY	18/19	Гетерозигота	Отцовская
3	8	48,XXYY	20/21	Гетерозигота	Отцовская
4	17	47,XXY	22/24	Гетерозигота	Материнская
5	16	47,XXY	18/24	Гетерозигота	Материнская
6	16	47,XXY	26	Гомозигота	Материнская
7	16	47,XXY	21/24	Гетерозигота	Материнская
8	11	47,XXY	22/24	Гетерозигота	Отцовская
9	15	47,XXY	20	Гомозигота	Материнская
10	12	47,XXY	22/24	Гетерозигота	Материнская
11	10	47,XXY	21/22	Гетерозигота	Материнская
12	16	47,XXY	21	Гомозигота	Материнская
13	15	47,XXY	18/20	Гетерозигота	Материнская
14	13	47,XXY	24	Гомозигота	Материнская
15	14	47,XXY	16	Гомозигота	Материнская
16	7	47,XXY	20	Гомозигота	Отцовская
17	15	47,XXY	26	Гомозигота	Материнская
18	15	47,XXY	26	Гомозигота	Материнская
19	17	47,XXY	22	Гомозигота	Отцовская
20	15	47,XXY	19/20	Гетерозигота	Отцовская
21	15	47,XXY	21/25	Гетерозигота	Материнская
22	15	47,XXY	25	Гомозигота	Материнская
23	6	47,XXY	23	Гомозигота	Материнская
24	5	47,XXY	19	Гомозигота	Не установлено
25	17	47,XXY	27	Гомозигота	Отцовская
26	15	mos 47,XXY[22]/46,XY[8]	20	Гомозигота	Материнская
27	15	47,XXY	18/25	Гетерозигота	Материнская
28	16	47,XXY	20	Гомозигота	Материнская
29	15	47,XXY	23	Гомозигота	Материнская
30	14	47,XXY	19/25	Гетерозигота	Отцовская
31	14	47,XXY	21	Гомозигота	Материнская
32	15	47,XXY	19	Гомозигота	Материнская
33	13	47,XXY	20/23	Гетерозигота	Отцовская
34	13	47,XXY	24/25	Гетерозигота	Отцовская

обоих родителей на момент наступления беременности ребенком с СК значимо не различался.

При исследовании полиморфного локуса (CAG) n гена *AR* у 34 пациентов с СК выявлены 11 аллельных вариантов с различным количеством (n) тринуклеотидных повторов — от 16 до 27 (рис. 1).

Варианты с экспансией повторов — «полной» мутацией (количество CAG-повторов 42 и более) среди обследованных пациентов с СК не отмечены. Распределение аллелей с разным числом CAG-повторов по частоте не вполне соответствует нормальному, что может быть связано с относительно небольшим количеством исследованных хромосом ($n=68$). Оно в целом напоминает распределение по числу повторов, отмечаемому в популяции (унимодальному с наиболее частым аллелем (*Модой*), содержащим 20 CAG-повторов. Более частыми вариантами являлись аллели с количеством CAG-повторов от 19 до 21 и 24, обнаруженными среди исследованных хромосом с частотой 0,103–0,177 (рис. 1).

Основываясь на данных литературы [12, 16] о различных условно нормальных значениях количества CAG-повторов гена *AR* (20–25), нами были выделены 3 группы пациентов: носители «коротких» ((CAG) $n \leq 19$; $n=9$), «средних» ((CAG) $n=20–25$; $n=21$)

и «длинных» ((CAG) $n \geq 26$; $n=4$) аллелей. Доля «коротких» и «длинных» аллельных вариантов у пациентов с СК относительно повышена — 38%, за счет гомозигот (рис. 1).

У 17 (50%) из 34 пациентов отмечены генотипы, встретившиеся в выборке 2–4 раза. В 5 из 6 генотипов, отмеченных неоднократно, выявлена гомозиготность по аллелям с количеством повторов 19 ($n=2$), 20 ($n=4$), 21 ($n=3$), 23 ($n=2$) и 26 ($n=3$). Один повторяющийся генотип являлся гетерозиготным — 22/24. Среди генотипов, отмеченных 3–4 раза, представлена гомозиготность по частым CAG-аллельным вариантам гена *AR* с числом тринуклеотидных повторов 20–23. Аллельный вариант с 26 CAG-повторами не является частым, но установлен у трех пациентов, два из которых являлись монозиготными близнецами, что, очевидно, обуславливает его относительно высокую частоту в выборке.

Для оценки влияния происхождения дополнительной хромосомы X и CAG-полиморфизма гена *AR* на клинико-лабораторные показатели пациентов нами были отобраны 22 подростка с кариотипом 47,XXY, достигших стадии полового развития по Таннеру ≥ 2 , не получавших заместительную терапию препаратами тестостерона на момент обследования.

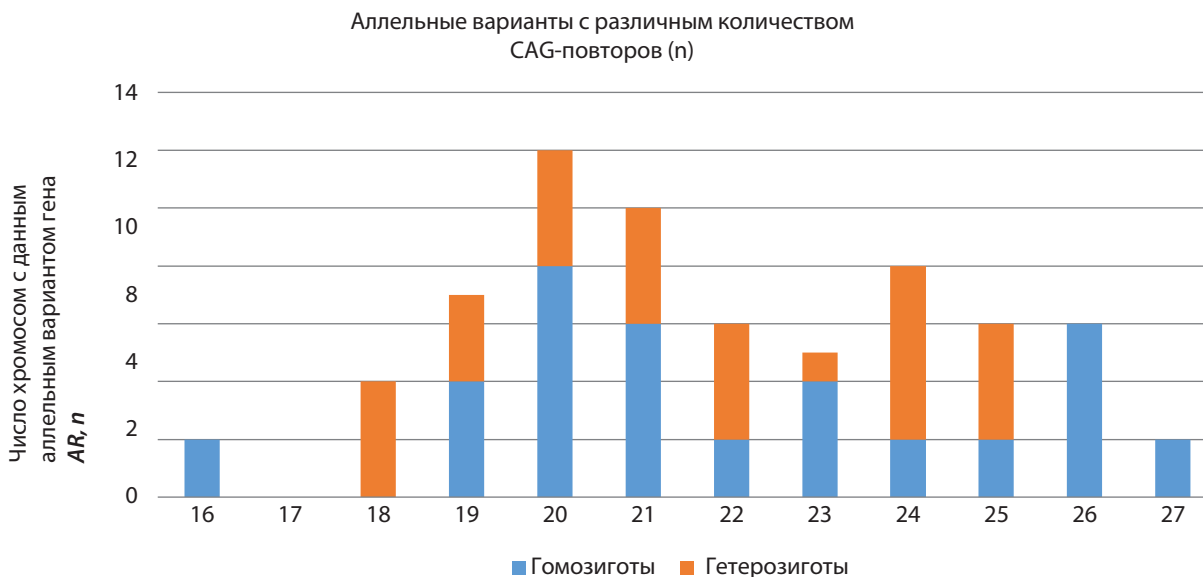


Рис. 1. Аллельные варианты по CAG-полиморфизму гена рецептора андрогенов (*AR*) в исследованной выборке из 34 пациентов с СК (68 аллелей)

Fig. 1. Allelic variants of the CAG polymorphism of the androgen receptor (*AR*) gene in the studied sample of 34 patients with KS (68 alleles)

В группе 22 подростков с СК материнское происхождение X-хромосомы (Xm) установлено у 15 пациентов (68%), отцовское происхождение (Xp) – у 7 пациентов (32%). Из 15 подростков с Xm у 8 пациентов не было выявлено признаков гипогонадизма на момент обследования, в то время как остальные 7 нуждались в назначении заместительной терапии тестостероном. В группе подростков с дополнительной Xp (n=7) три пациента имели нормальный уровень тестостерона, остальным четверем была назначена гормональная терапия по результатам обследования. Среди клинических симптомов СК обращали на себя внимание особенности речевого развития (позднее появление речи, легастения) у 8 из 15 подростков в группе с Xm и у 3 из 7 подростков в группе с Xp.

Нами проведена оценка антропометрических данных, уровней половых гормонов и показателей липидного профиля у пациентов с СК в зависимости от родительского происхождения дополнительной X-хромосомы. По результатам сравнительного анализа статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2).

По количеству CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* обследованная группа из 22 подростков с СК была разделена на 3 подгруппы: носители «коротких» аллелей ((CAG)n≤19) – 6 пациентов, «средних» аллелей ((CAG)n=20–25) – 12 пациентов и «длинных» аллелей ((CAG)n≥26) – 4 пациента. Средний возраст пациентов в подгруппах статистически значимо не различался и составил у носителей «коротких» аллелей – 16,6 лет, у носи-

Таблица 2. Сравнительная характеристика антропометрических данных, уровней половых гормонов и показателей липидного профиля у 22 пациентов с СК в зависимости от родительского происхождения дополнительной X-хромосомы

Table 2. Comparison of anthropometric data, sex hormone levels and lipid profiles in 22 patients with KS depending on the parental origin of the extra X chromosome

Показатель	Xm (n=15)	Xp (n=7)	p
Возраст, годы	15,7 [15,0; 17,0]	15,3 [15,0; 16,3]	0,724
Костный возраст, годы	17,0 [16,0; 17,0]	15,0 [14,5; 18,0]	0,438
SDS роста	+1,3 [+0,8; +1,9]	+1,5 [+0,4; +2,6]	1,0
SDS ИМТ	-0,2 [-1,7; +0,4]	-0,5 [-3,1; +0,1]	0,290
ΔSDS сегментов тела	+2,2 [+1,4; +3,1]	+2,2 [+0,1; +2,7]	0,573
Объем тестикул, мл	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [2,0; 5,0]	0,724
Т общий, нмоль/л	9,8 [6,1; 12,1]	8,8 [8,4; 10,4]	0,888
ЛГ, Ед/л	19,7 [12,5; 28,3]	22,1 [18,2; 32,1]	0,398
ФСГ, Ед/л	34,2 [25,3; 47,3]	41,9 [26,1; 46,4]	0,778
Ингибин В, пг/мл	10,0 [5,6; 14,4]	8,0 [6,0; 10,0]	0,139
АМГ, нг/мл	2,2 [1,2; 3,0]	0,7 [0,5; 2,6]	0,105
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,2]	1,0
Общий ХС, ммоль/л	3,9 [3,4; 4,5]	4,1 [3,9; 4,6]	0,503
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [2,0; 3,0]	2,6 [2,1; 2,8]	0,833
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,1; 1,5]	0,916
Глюкоза, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,0]	4,5 [4,3; 5,0]	0,672
ИРИ, мкЕ/мл	14,2 [9,7; 20,2]	15,6 [10,1; 18,7]	0,888
Индекс НОМА	3,0 [2,1; 4,2]	3,2 [2,2; 4,1]	1,0

Примечание. Данные представлены в виде медианы Me [QH; QB].

телей «средних» аллелей — 15,1 лет, у носителей «длинных» аллелей — 15,7 лет (табл. 3).

Сравнительный анализ показателей антропометрии (SDS роста, ИМТ и сегментов тела), костного возраста и метаболических показателей (общий ХС, ЛПНП, ЛПВП, глюкоза), а также некоторых гормонов (ЛГ, АМГ, ингибин В) не выявил статистически значимых различий между подгруппами (табл. 3). В подгруппе пациентов с СК, имеющих «длинные» аллельные варианты (CAG)_n полиморфного локуса гена *AR*, выявлены более высокие уровни Т общего по сравнению с другими подгруппами, а также больший объем тестикул и индекс ИР НОМА по сравнению с подгруппой носителей «средних» аллелей, а также более высокие значения ингибина В и менее высокие значения ФСГ по сравнению с подгруппами носителей «коротких» и «средних» аллелей (табл. 3). В первой подгруппе (n=6) только один пациент не имел признаков гипогонадизма на момент обследования, в то время как у остальных 5 подростков отмечались сниженный уровень тестостерона, высокие уровни гонадотропинов и выраженная диспропорция сегментов тела; у трех пациентов во время осмотра была выявлена гинекомастия. Во второй подгруппе — носителей «средних» аллелей (n=12), количество подростков, нуждающихся в назначении заместительной терапии тестостероном по результатам обследования, составило ровно половину (n=6), при этом только у одного пациента из данной подгруппы отмечено наличие железистой ткани в грудных железах. В подгруппе 3 (носителей «длинных» аллелей) все пациенты имели нормальный уровень Т общего на момент обследования, у них не выявлено гинекомастии.

Следует отметить, что в исследованной выборке два пациента с СК в возрасте 15 лет являлись монозиготными близнецами (пациенты 17 и 18 в табл.1). Пациенты росли и воспитывались в одинаковых условиях. У них выявлены кариотип 47,XXY и количество CAG-повторов в гене *AR*, равное 26, а их хромосомы X имели материнское происхождение. Очевидно, анеуплоидия возникла в результате нерасхождения X-хромосом во втором мейотическом делении у матери. У данных пациентов инактивация X-хромосомы не оказывала влияния на экспрессию генов X-хромосомы, поскольку их гаплотипы были идентичными. Данные антропометрии, гормональных и метаболических показателей монозиготных близнецов с СК представлены в табл. 4.

Фенотип монозиготных близнецов с СК в целом был схож, при этом они имели одинаковый костный

возраст и стадию полового развития (табл. 4). У обоих братьев отмечена диспропорциональность сегментов тела, умеренно выраженный гипергонадотропный гипогонадизм, сходный объем тестикул (10 и 12 мл). Однако отмечены и некоторые различия между пациентами: так, у одного из подростков выявлена инсулинорезистентность без нарушений углеводного обмена при нормальной массе тела (пациент 18), в то время как у другого (пациент 17) отмечен повышенный уровень ТГ, что характерно для дислипидемии.

Обсуждение

Низкая выявляемость и поздняя диагностика СК, обусловленная выраженным разнообразием клинических симптомов и различным временем их манифестации, оставляет множество открытых вопросов в патогенезе данного заболевания, доказывая актуальность их изучения. Известно, что причиной развития СК является наличие дополнительной X-хромосомы в кариотипе у пациентов мужского пола. В большинстве случаев эта хромосомная аномалия возникает в результате ошибок расхождения половых хромосом в процессе мейоза одного из родителей, и крайне редко вследствие постзиготических митотических ошибок сегрегации гоносом или структурных аномалий хромосом с наличием дополнительного материала X-хромосомы в кариотипе [6]. По данным нашего исследования, большинство пациентов (67%) унаследовали дополнительную X-хромосому от матери, в то время как исследования на больших выборках пациентов с СК показывают примерно равное распределение наследования от матери и отца [3]. Меньшая частота дополнительной хромосомы X, унаследованной от отца (33%), в исследованной нами группе пациентов с СК может быть обусловлена особенностями выборки и ее относительно небольшим размером. В ряде работ показана взаимосвязь частоты возникновения нерасхождения хромосом с увеличением возраста родителей (особенно на стадии мейоза I у матери) и несколько более частое материнское происхождение X-хромосом у пациентов с СК [1, 3].

Принимая во внимание гипотезу, что отцовское происхождение дополнительной X-хромосомы может влиять на более позднее начало и медленную прогрессию пубертата у мальчиков с СК, а также повышенную частоту ИР [3, 17], нами проведен сравнительный анализ данных антропометрии, полового статуса и метаболических показателей у пациентов обеих групп, по результатам которого не выявлено

Таблица 3. Сравнительная характеристика антропометрических данных, уровней половых гормонов и показателей липидного профиля у пациентов с СК с различными аллельными вариантами гена *AR*

Table 3. Comparison of anthropometric data, levels of sex hormones and lipid profiles in patients with KS with different allelic variants of the *AR* gene

Критерии	Носители «коротких» аллелей (n=6)	Носители «средних» аллелей (n=12)	<i>p</i>	Носители «длинных» аллелей (n=4)	Носители «средних» аллелей (n=12)	<i>p</i>	Носители «коротких» аллелей (n=6)	Носители «длинных» аллелей (n=4)	<i>p</i>
Возраст, лет	16,6 [15,3;17,0]	15,1 [14,3;15,9]	0,122	15,7 [15,0;17,0]	15,1 [14,3;15,9]	0,122	16,6 [15,3;17,0]	15,7 [15,0;17,0]	0,915
Костный возраст, лет	17,0 [14,5; 18,0]	16,0 [15,0;17,0]	0,373	17,5 [17,0;18,0]	16,0 [15,0;17,0]	0,118	17,0 [14,5;18,0]	17,5 [17,0;18,0]	0,456
SDS роста	+1,9 [+1,8;+2,6]	+1,1 [+0,5;+2,7]	0,325	+0,9 [+0,6;+1,3]	+1,1 [+0,5;+2,7]	0,762	+1,9 [+1,8;+2,6]	+0,9 [+0,6;+1,3]	0,069
SDS ИМТ	-0,5 [-3,1; +0,3]	-0,1 [-1,5; +0,2]	0,962	-0,8 [-1,8; +0,9]	-0,1 [-1,5;+0,2]	0,856	-0,5 [-3,1; +0,3]	-0,8 [-1,8; +0,9]	0,915
ΔSDS сегментов тела	+2,4 [+1,4;+3,1]	+1,7 [+0,5;+3,3]	0,606	+2,7 [+2,2;+2,9]	+1,7 [+0,5;+3,3]	0,363	+2,4 [+1,4;+3,1]	+2,7 [+2,2;+2,9]	0,594
Объем тестикул, мл	2,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,5; 4,0]	0,423	7,0 [4,0; 11,0]	3,0 [2,5; 4,0]	0,045	2,0 [2,0; 4,0]	7,0 [4,0; 11,0]	0,069
Т общий, нмоль/л	9,9 [9,3; 10,3]	8,5 [5,9; 10,4]	0,206	13,2 [11,3;16,3]	8,5 [5,9; 10,4]	0,045	9,9 [9,3; 10,3]	13,2 [11,3;16,3]	0,025
ЛГ, Ед/л	28,8 [19,3;30,6]	23,0 [13,8;27,4]	0,174	15,6 [12,2;19,2]	23,0 [13,8;27,4]	0,203	28,8 [19,3;30,6]	15,6 [12,2;19,2]	0,069
ФСГ, Ед/л	42,3 [40,5;48,2]	35,5 [29,3;46,5]	0,174	23,8 [21,2;27,8]	35,5 [29,3;46,5]	0,060	42,3 [40,5;48,2]	23,8 [21,2;27,8]	0,014
Ингибин В, пг/мл	10,0 [10,0;10,7]	7,4 [4,4; 10,7]	0,482	12,0 [7,6; 14,9]	7,4 [4,4; 10,7]	0,363	10,0 [10,0;10,7]	12,0 [7,6; 14,9]	0,915
АМГ, нг/мл	1,1 [0,7; 1,4]	2,6 [0,9; 2,9]	0,385	2,2 [1,4; 2,5]	2,6 [0,9; 2,9]	0,671	1,1 [0,7; 1,4]	2,2 [1,4; 2,5]	0,456
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,6; 1,1]	0,888	0,9 [0,7; 2,0]	0,9 [0,6; 1,1]	0,856	0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,7; 2,0]	0,915
Общий ХС, ммоль/л	4,2 [3,7; 4,5]	4,0 [3,4; 4,5]	0,815	3,7 [3,4; 4,2]	4,0 [3,4; 4,5]	0,505	4,2 [3,7; 4,5]	3,7 [3,4; 4,2]	0,337
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,2]	2,4 [2,2; 2,7]	0,640	1,9 [1,7; 2,5]	2,4 [2,2; 2,7]	0,163	2,7 [2,0; 3,2]	1,9 [1,7; 2,5]	0,456
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	0,543	1,5 [1,2; 1,5]	1,2 [1,0; 1,3]	0,102	1,2 [1,1; 1,4]	1,5 [1,2; 1,5]	0,337
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,4; 4,8]	4,6 [4,3; 4,9]	0,962	4,9 [4,5; 5,3]	4,6 [4,3; 4,9]	0,303	4,6 [4,4; 4,8]	4,9 [4,5; 5,3]	0,594
ИРИ, мкЕ/мл	14,9 [12,4;20,2]	12,0 [8,6; 16,5]	0,174	24,9 [18,5;27,3]	12,0 [8,6; 16,5]	0,018	14,9 [12,4;20,2]	24,9 [18,5;27,3]	0,241
Индекс НОМА	3,0 [2,4; 4,0]	2,3 [1,8; 3,5]	0,261	5,2 [3,7; 6,4]	2,3 [1,8; 3,5]	0,018	3,0 [2,4; 4,0]	5,2 [3,7; 6,4]	0,241

Примечание. Данные представлены в виде медианы, Ме [QH; QB].

существенных различий между группами. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов [18–20], в которых у пациентов с СК не выявлено зависимости клинических и гормонально-метаболических признаков от происхождения дополнительной X-хромосомы.

В исследовании Stemkens с соавт., проведенном с участием 61 пациента с СК, была отмечена более высокая частота нарушений речевого развития (88% против 59%) в случае отцовского происхождения X-хромосомы [21]. Однако в работе Bruining с соавт., в которой у пациентов с СК выявляли признаки аутистических и шизотипических расстройств, отмечено значимое преобладание X-хромосомы материнского происхождения [22]. В нашей работе количество подростков, имеющих особенности речевого развития, составило

примерно половину в каждой из групп (53% в случае наследования двух Xm и 43% при наследовании дополнительной хромосомы от отца, Xp).

Анализ данных литературы о возможных причинах вариабельности проявлений СК выявил интерес многих исследователей к изучению CAG-полиморфизма гена AR и других факторов X-хромосомы [23–25]. Действие мужских половых гормонов (тестостерона и дигидротестостерона) на органы-мишени реализуется посредством их связывания с AP, экспрессирующимся в клетках предстательной железы, тестикул, кожи, нервной системы и других органов. Многочисленные исследования показали, что увеличение числа CAG-повторов (более 40) снижает чувствительность AP к андрогенам, а снижение их числа, наоборот, обуславливает тесную связь гормона

Таблица 4. Антропометрические данные, уровни половых гормонов и показателей липидного профиля у монозиготных близнецов с СК

Table 4. Anthropometric data, levels of sex hormones and lipid profiles in monozygotic twins with KS

Показатель	Пациент 17	Пациент 18
Возраст, годы	15	15
Стадия по Таннеру	4	4
Костный возраст, годы	17,0	17,0
SDS роста	+0,91	+0,86
SDS ИМТ	-2,41	-1,09
Δ SDS сегментов тела	+3,1	+2,8
Объем тестикул, мл	10,0	12,0
Т общий, нмоль/л (6,8–21,4)	18,3	12,1
ЛГ, Ед/л (2,0–7,0)	19,7	11,8
ФСГ, Ед/л (2,0–9,2)	30,2	20,1
Ингибин В, пг/мл (25–325)	14,4	15,3
АМГ, нг/мл (4,6–23,8)	2,2	2,2
ТГ, ммоль/л (0,1–1,7)	2,9	1,0
Общий ХС, ммоль/л (3,3–5,2)	3,6	3,2
ЛПНП, ммоль/л (1,1–3)	1,7	1,7
ЛПВП, ммоль/л (0,9–2,6)	1,5	1,4
Глюкоза, ммоль/л (3,1–6,1)	4,9	5,5
ИРИ, мкЕ/мл (2,6–24,9)	14,4	27,1
Индекс НОМА (<3,2)	3,1	6,6

с *AR*, приводя к повышению его активности [26]. Однако, по результатам ряда исследований, «короткие» варианты ($n \leq 19$) CAG-полиморфизма гена *AR* также имеют ассоциацию с нарушением сперматогенеза и мужской фертильности [11,12]. В нашем исследовании распределение аллелей по числу повторов существенно не отличалось от такового у мужчин из российской популяции [16, 27]. Так, у большинства обследованных нами пациентов с СК, как и у здоровых мужчин, было определено от 19 до 24 CAG-повторов в гене *AR*, что соответствует наиболее частым аллельным вариантам гена *AR* у российских мужчин [16]. Однако следует отметить, что среди обследованных пациентов с СК наиболее частым аллелем (*модой*) являлся вариант с 20 CAG-повторами, а среди российских мужчин, как с нарушением фертильности, так и здоровых, наиболее распространенным вариантом гена *AR* по исследованному полиморфному локусу является аллель, содержащий 21 CAG-повтор [12, 16]. Аллели, содержащие от 21 до 23 повторов, имели несколько сниженную частоту по сравнению с фертильными российскими мужчинами [12, 16, 27], при этом доля наиболее частого в российской популяции аллельного варианта с 21 повторами составила 14,7% (10/68). Полиморфные варианты с количеством CAG-повторов менее 19 и более 26 выявлены в 8 из 68 (17,8%) обследованных аллелей гена *AR*. Данные варианты являются редкими и каждый из них имеет частоту менее 5% [12, 16]. Следует учитывать, что размер исследованной выборки относительно небольшой, а также в ней существенная доля (19/34) пациентов с гомозиготностью по полиморфному локусу CAGn гена *AR*, что могло сказаться на частоте встречаемости некоторых аллелей.

Выделение носителей «коротких», «средних» и «длинных» аллельных вариантов позволило провести сравнительный анализ групп пациентов. В работах Zitzmann M. с соавт., Bojesen с соавт. была отмечена положительная корреляция числа CAG-повторов с конечным ростом у пациентов с СК, а также предположена ассоциация повышенного числа повторов с развитием гинекомастии и гипоплазии тестикул [23, 25]. По результатам нашей работы значимых различий в антропометрических данных (SDS роста и ИМТ, Δ SDS верхнего и нижнего сегментов тела) среди пациентов с различными аллельными вариантами гена *AR* выявлено не было. Более высокие уровни тестостерона и объем тестикул в группе носителей «длинных» аллелей по сравнению с носителями «средних» и «коротких» аллелей в нашей когорте пациентов, вероятно,

обусловлены небольшой численностью данной подгруппы ($n=4$), а также составом обследованных индивидумов (двое из четырех пациентов – монозиготные близнецы). Представляет интерес, что у одного из близнецов в ходе обследования выявлена ИР (в отсутствие ожирения), что также повлияло на результаты. Наши данные не подтверждают положительную корреляцию, описанную авторами, между числом CAG-повторов и развитием гинекомастии, что, возможно, также связано с малым количеством пациентов, участвовавших в нашем исследовании. Остальные результаты по отсутствию статистически значимых различий между подгруппами пациентов с различными аллельными вариантами гена *AR* согласуются с данными других авторов [24, 28].

Особый интерес представляет сравнительный анализ фенотипических проявлений наследственных заболеваний у пациентов, являющихся гомозиготными близнецами, так как они имеют одинаковый генотип (при отсутствии мозаицизма). В литературе описано небольшое количество пациентов-монозиготных близнецов, имеющих немозаичные или мозаичные варианты СК, имеющие одинаковые или различающиеся кариотипы [29, 30]. Другие авторы также отмечают некоторые фенотипические и клинические различия (наличие и выраженность дефицита маскулинизации и гипогонадизма, гормональные и метаболические изменения, тяжесть нарушения сперматогенеза, дискордантность по многофакторным заболеваниям и нарушениям и др.) у близнецов с СК, в том числе у пациентов с немозаичной формой СК [30]. Фенотипические отличия при этом могут быть обусловлены различиями в кариотипе, наличием явного или скрытого мозаицизма и дополнительных генетических нарушений, а также эпигенетических (характер инактивации X-хромосомы) или средовых факторов.

Заключение

Результаты данного исследования не выявили значимого влияния происхождения дополнительной X-хромосомы и CAG-полиморфизма гена *AR* на клинические и гормонально-метаболические показатели подростков с СК. У большинства пациентов количество CAG-повторов в гене *AR* составило от 18 до 26. Доля дополнительной X-хромосомы материнского происхождения оказалась несколько выше отцовского, однако статистически значимых различий между обследуемыми группами выявлено не было.

Учитывая высокую распространенность СК и относительно низкую эффективность его выявления, особенно у детей и подростков, необходимы разработка новых и совершенствование имеющихся подходов к ранней диагностике заболевания. Дальнейшее изучение СК на больших выборках пациентов позволит повысить знания о его патогенезе, генетических и эпигенетических модифицирующих факторах, влияющих на фенотип и клинические проявления заболевания, что предоставит возможность осуществлять мультидисциплинарный подход к ведению и лечению пациентов.

Литература

- Bojesen A., Juul S., Gravholt C. et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(2):622-626. doi: 10.1210/jc.2002-021491.
- Herlihy A., Halliday J., Cock M. et al. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*, 2011; 194:24–28. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x
- Zitzmann M., Bongers R., Werler S. et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(3): 518-523. doi: 10.1210/jc.2014-2780.
- Zhang X., Hong D., Ma S. et al. Integrated functional genomic analyses of Klinefelter and Turner syndromes reveal global network effects of altered X chromosome dosage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020; 117(9):4864-4873. doi: 10.1073/pnas.1910003117
- Navarro-Cobos M.J., Balaton B.P., Brown C.J. Genes that escape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020; 184(2):226-238. doi: 10.1002/ajmg.c.31800.
- Thomas N., Hassold T. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*, 2003; 9(4):309-17. doi: 10.1093/humupd/dmg028.
- Lorda-Sanchez I., Binkert F., Maechler M. et al. Reduced recombination and paternal age effect in Klinefelter syndrome. *Hum Genet*, 1992; 89(5):524-30. doi: 10.1007/BF00219178.
- Vorona E., Zitzmann M., Gromoll J. et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(9):3458-3465. doi: 10.1210/jc.2007-0447.
- Chang S., Skakkebaek A., Trolle C. et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome-multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(3):E508-517. doi: 10.1210/jc.2014-2834.
- Шагина О.А., Миронович О.Л., Забненкова В.В. и др. Экспансия CAG-повтора в экзоне 1 гена AR у больных спинальной амиотрофией. *Медицинская генетика*, 2017; 16(9): 31–36.
- Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Остроумова Т.В., Ермолаева С.А., Курило Л.Ф., Рыжкова О.П., Блинец Е.А., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Влияние CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматогенез у мужчин с бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия*, 2015; 16(4):55-61. doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-55-61.
- Меликян Л.П., Блинец Е.А., Поляков А.В., Миронович О.Л., Кузнецова И.А., Сорокина Т.М., Штаут М.И., Седова А.О., Курило Л.Ф., Соловьева О.А., Черных В.Б. Полиморфизм CAG-повтора в экзоне 1 гена андрогенового рецептора у российских мужчин с нормозооспермией и патозооспермией. *Генетика*, 2020; 56(8): 974-980. DOI: 10.31857/S001667582008010X
- Tanner J.M., Whitehouse R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 1976 Mar; 51(3):170-9. doi: 10.1136/adc.51.3.170.
- Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 2000. 320: 1240–1243. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240.
- Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*, 1970; 45 (239): 13–23.
- Михайленко Д.С., Соболев И.Ю., Сафронова Н.Ю., Симонова О.А., Ефремов Е.А., Ефремов Г.Д., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Немцова М.В. Частота выявления делеций AZF, мутаций CF-TR и длинных аллелей CAG-повтора AR при первичной лабораторной диагностике в гетерогенной группе пациентов с мужским бесплодием. *Урология* 2019; 2: 101-107.
- Wikström A.M., Painter J.N., Raivio T., Aittomäki K., Dunkel L. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006; 65(1):92-97. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02554.x
- Ross J.L., Roeltgen D.P., Stefanatos G. et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*, 2008; 146A(6):708–719. doi: 10.1002/ajmg.a.32232
- Zeger M.P., Zinn A.R., Lahlou N. et al. Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome. *J Pediatr*, 2008; 152(5):716–722. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.019
- Skakkebaek A., Bojesen A., Kristensen M.K. et al. Neuropsychology and brain morphology in Klinefelter syndrome - the impact of genetics. *Andrology*, 2014; 2(4):632–640. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00229.x
- Stemkens D., Roza T., Verrij L. et al. Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in Klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clin Genet* 2006; 70(1): 43–48. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00635.x
- Bruining H., Swaab H., Kas M., van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2009; 123(5):865–870. doi: 10.1542/peds.2008-1954
- Zitzmann M., Depenbusch M., Gromoll J. et al. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(12): 6208–6217. doi: 10.1210/jc.2004-1424.
- Ferlin A., Schipilliti M., Vinanzi C. et al. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(4):739–745. doi: 10.1210/jc.2010-1878.
- Bojesen A., Hertz J.M., Gravholt C.H. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome - impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation. *Int J Androl*, 2011; 34(6 Pt 2):e642–648. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01223.x
- 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

27. Osadchuk L., Vasiliev G., Kleshchev M., Osadchuk A. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Length Varies and Affects Semen Quality in an Ethnic-Specific Fashion in Young Men from Russia. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 13;23(18):10594. doi:10.3390/ijms231810594.
28. Foresta C., Caretta N., Palego P. et al. Reduced artery diameters in Klinefelter syndrome. *Int J Androl* 2012; 35(5): 720–725. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01269.x
29. Benaiges D., Pedro-Botet J., Hernández E., Tarragón S., Chillarón J.J., Flores Le-Roux J.A. Different clinical presentation of Klinefelter's syndrome in monozygotic twins. *Andrologia.* 2015;47(1):116–120. doi: 10.1111/and.12219
30. Karibe J., Kuroda S., Saito T., Ishibashi Y., Usui K., Takeshima T., Komeya M., Yumura Y. Monozygotic adult twins with nonmosaic Klinefelter syndrome with different results of sperm retrieval. *Andrologia.* 2022;54(1):e14266. doi: 10.1111/and.14266
1. Bojesen A., Juul S., Gravholt C. et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(2):622–626. doi: 10.1210/jc.2002-021491.
2. Herlihy A., Halliday J., Cock M. et al. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*, 2011; 194:24–28. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x
3. Zitzmann M., Bongers R., Werler S. et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(3): 518–523. doi: 10.1210/jc.2014-2780.
4. Zhang X., Hong D., Ma S. et al. Integrated functional genomic analyses of Klinefelter and Turner syndromes reveal global network effects of altered X chromosome dosage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(9):4864–4873. doi: 10.1073/pnas.1910003117
5. Navarro-Cobos M.J., Balaton B.P., Brown C.J. Genes that escape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(2):226–238. doi: 10.1002/ajmg.c.31800.
6. Thomas N., Hassold T. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*, 2003; 9(4):309–17. doi: 10.1093/humupd/dmg028.
7. Lorda-Sanchez I., Binkert F., Maechler M. et al. Reduced recombination and paternal age effect in Klinefelter syndrome. *Hum Genet*, 1992; 89(5):524–30. doi: 10.1007/BF00219178.
8. Vorona E., Zitzmann M., Gromoll J. et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3458–3465. doi: 10.1210/jc.2007-0447.
9. Chang S., Skakkebaek A., Trolle C. et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome-multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E508–517. doi: 10.1210/jc.2014-2834.
10. Shchagina O.A., Mironovich O.L., Zabnenkova V.V., Galeeva N.M., Bliznetz E.A., Chuchrova A.L., Polyakov A.V. Ekspansiya CAG-povtora v ekzone 1 gena AR u bol'nykh spinal'noy amiotrofiiyey [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.)
11. Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M., Shileyko L.V., Ostroumova T.V., Ermolaeva S.A., Kurilo L.F., Ryzhkova O.P., Bliznets E.A., Chukhrova A.L., Polyakov A.V. Vliyaniye SAG-polimorfizma gena androgenovogo retseptora (AR) na spermatogenez u muzhchinsk besplodiyem [An influence of androgen receptor (AR) gene CAG-polymorphism on spermatogenesis in infertile men]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery].* 2015;16(4):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-4-55-61>
12. Melikyan, L.P., Bliznetz, E.A., Polyakov, A.V. et al. Polymorphism of CAG Repeats in Exon 1 of the Androgen Receptor Gene in Russian Men with Various Forms of Pathozoospermia. *Russ J Genet* 56, 1000–1005 (2020). <https://doi.org/10.1134/S1022795420080104>
13. Tanner J.M., Whitehouse R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976 Mar; 51(3):170–9. doi: 10.1136/adc.51.3.170.
14. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000. 320:1240–1243. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240.
15. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*, 1970; 45 (239): 13–23.
16. Mikhaylenko D.S., Sobol I.Y., Safronova N.Y., Simonova O.A., Efremov E.A., Efremov G.D., Alekseev B.Y., Kaprin A.D., Nemtsova M.V. Chastota vyyavleniya deletsiiy AZF, mutatsiy CFTR i dlinnykh alleley CAG-povtora AR pri pervichnoy laboratornoy diagnostike v geterogennoy gruppe patsiyentov s muzhskim besplodiyem [The incidence of AZF deletions, CFTR mutations and long alleles of the ar CAG repeats during the primary laboratory diagnostics in a heterogeneous group of infertility men]. *Urologiia [Urology]* 2019; 2: 101–107. (In Russ.)
17. Wikström A.M., Painter J.N., Raivio T., Aittomäki K., Dunkel L. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):92–97. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02554.x
18. Ross J.L., Roeltgen D.P., Stefanatos G. et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(6):708–719. doi: 10.1002/ajmg.a.32232
19. Zeger M.P., Zinn A.R., Lahlou N. et al. Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome. *J Pediatr.* 2008; 152(5):716–722. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.019
20. Skakkebaek A., Bojesen A., Kristensen M.K. et al. Neuropsychology and brain morphology in Klinefelter syndrome - the impact of genetics. *Andrology.* 2014; 2(4):632–640. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00229.x
21. Stemkens D., Roza T., Verrij L. et al. Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in Klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clin Genet* 2006; 70(1): 43–48. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00635.x
22. Bruining H., Swaab H., Kas M., van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2009; 123(5):865–870. doi: 10.1542/peds.2008-1954
23. Zitzmann M., Depenbusch M., Gromoll J. et al. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(12): 6208–6217. doi: 10.1210/jc.2004-1424.
24. Ferlin A., Schipilliti M., Vinanzi C. et al. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(4):739–745. doi: 10.1210/jc.2010-1878.

25. Bojesen A., Hertz J.M., Gravholt C.H. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome - impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation. *Int J Androl*, 2011; 34(6 Pt 2):e642–648. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01223.x
26. 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
27. Osadchuk L., Vasiliev G., Kleshchev M., Osadchuk A. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Length Varies and Affects Semen Quality in an Ethnic-Specific Fashion in Young Men from Russia. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 13;23(18):10594. doi:10.3390/ijms231810594.
28. Foresta C., Caretta N., Palego P. et al. Reduced artery diameters in Klinefelter syndrome. *Int J Androl* 2012; 35(5): 720–725. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01269.x
29. Benaiges D., Pedro-Botet J., Hernández E., Tarragón S., Chillarón J.J., Flores Le-Roux J.A. Different clinical presentation of Klinefelter's syndrome in monozygotic twins. *Andrologia*. 2015;47(1):116–120. doi: 10.1111/and.12219
30. Karibe J., Kuroda S., Saito T., Ishibashi Y., Usui K., Takeshima T., Komeya M., Yumura Y. Monozygotic adult twins with nonmosaic Klinefelter syndrome with different results of sperm retrieval. *Andrologia*. 2022;54(1):e14266. doi: 10.1111/and.14266