

УДК 575.224.22

ВАРИАНТЫ ГЕНА *CFTR* У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СВАВД

© 2020 г. Е. Г. Марнат¹, Т. А. Адян², А. А. Степанова²,
Т. С. Бескорвайная², А. В. Поляков², В. Б. Черных², *

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

²Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия

*e-mail: chernykh@med-gen.ru

Поступила в редакцию 02.05.2019 г.

После доработки 24.06.2019 г.

Принята к публикации 23.07.2019 г.

Синдром СВАВД – одна из частых генетических причин мужского бесплодия, связанного с обструктивной азооспермией, часто вызвана патогенными вариантами гена *CFTR*. Обследована группа из 72 российских мужчин с синдромом СВАВД. Выполнено исследование 22 частых патогенных вариантов, для детекции которых использованы методы ПДАФ и MLPA. *IVS8-Tn*-полиморфизм в интроне 8 гена *CFTR* анализировали с помощью “гнездой” ПЦР. Патогенные варианты обнаружены у 47 из 72 (65.3%) мужчин. Наиболее частыми из них являлись *F508del*; *CFTRdele2,3(21kb)* и *W1282X*, которые составили 54.2, 12.5 и 8.2% соответственно, от всех патогенных вариантов, выявленных в выборке. Аллель *5T (IVS8-T5)* обнаружен у 39 (54.2%) пациентов. В целом, патогенные варианты гена *CFTR* и/или аллель *5T (IVS8-T5)* детектированы у 59 из 72 (81.9%) российских мужчин с синдромом СВАВД. У 32 (44.4%) пациентов отмечено наличие двух вариантов (включая *5T* аллель) гена *CFTR*, связанных с синдромом СВАВД. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте патогенных вариантов и *5T (IVS8-T5)* аллеля гена *CFTR* у российских мужчин с синдромом СВАВД. Спектр выявленных генных вариантов имеет сходное распределение у российских пациентов с СВАВД и с муковисцидозом, а частоты *5T*-аллеля и *CFTR*-генотипов сходна с выборками мужчин с СВАВД из других популяций.

Ключевые слова: мужское бесплодие, муковисцидоз, СВАВД, азооспермия, ген *CFTR*, семявыносящий проток.

DOI: 10.31857/S0016675820040050

Синдром СВАВД (MIM #277180) (Congenital bilateral aplasia of vas deferens) – двухсторонняя врожденная аплазия семявыносящих путей, которая является одной из причин обструктивной азооспермии и мужского бесплодия. Данный синдром диагностируют примерно у 1–2% от всех мужчин с бесплодием, а его вероятная частота в европейских популяциях оценивается примерно один на 2000 мужчин [1]. СВАВД может возникнуть как самостоятельное заболевание, так и быть одним из проявлений муковисцидоза у мужчин [2]. Муковисцидоз (МВ) – одно из распространенных моногенных заболеваний, имеет ауто-сомно-рецессивный тип наследования и вызван патогенными вариантами в гене *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Кодированный данным геном белок хлорного канала (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) экспрессируется в эпителиальных

клетках и регулирует трансмембранный транспорт Cl^- , HCO_3^- и некоторых других ионов [3].

Ген *CFTR* расположен в локусе 7q31, имеет размер около 190 тпн, его кодирующая область содержит 27 экзонов. Описано более 2000 патогенных вариантов и несколько сотен полиморфизмов в данном гене [4]. Среди них выделяют: 1) муковисцидоз – вызывающие варианты; 2) варианты, связанные с развитием других муковисцидоз-ассоциированных заболеваний; 3) варианты с неустановленной клинической значимостью. По степени влияния патогенные варианты гена *CFTR* подразделяют на “тяжелые” и “мягкие”, а по механизму влияния на различные процессы, такие как: синтез, созревание, регуляторную функцию, проводимость, стабильность и количество белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости на семь классов [5].

В среднем у 80% мужчин с синдромом СВАВД выявляют один или два патогенных варианта в гене *CFTR*, в большинстве случаев представленные в гетерозиготном состоянии, и редко – в гомозиготном или в компаунд-гетерозиготном состоянии, часто в сочетании с *5T* (*IVS8-T5*)-аллелем. Данный вариант гена *CFTR* является “мягкой” мутацией, детектируемый у 40–45% пациентов с синдромом СВАВД [1, 6]. Его экспрессия зависит от прилегающего полиморфного локуса TG-повтора, вместе с которым они составляют комплексный аллель (*IVS8-TGmTn*) в экзоне 8. Так, наличие 12 или 13 TG-повторов и аллеля *5T* в цис-положении приводит к нарушению сплайсинга и снижению экспрессии белка *CFTR* [7]. Частота и спектр патогенных вариантов и аллеля *5T*, а также генотипов гена *CFTR* у пациентов с СВАВД из различных популяций варьируют и у российских пациентов не изучены.

Цель работы – изучение спектра патогенных вариантов и генотипов по гену *CFTR* у российских пациентов с синдромом СВАВД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследована группа из 72 неродственных российских мужчин репродуктивного возраста с синдромом СВАВД. Диагноз установлен в результате комплексного обследования по поводу бесплодия в браке. Возраст пациентов варьировал от 22 до 57 лет, средний возраст составил 31.1 ± 7.1 года. У обследованных мужчин определен нормальный мужской кариотип (46, XY) и не выявлено наличие клинически значимых микроделетий Y-хромосомы. В выборку не включали пациентов, имевших азооспермию вследствие муковисцидоза, орхита и эпидидимита, инфекций, передаваемых половым путем, травм органов мошонки или вазэктомии.

Спермиологическое исследование проводили согласно рекомендациям общепринятого руководства ВОЗ по спермиологическому исследованию (2010 г.) [10].

Молекулярно-генетический анализ включал поиск 22 наиболее распространенных патогенных вариантов гена *CFTR*: *CFTRdele2,3(21kb)*, *394delTT*, *394delTG*, *L138ins*, *R334W*, *F508del*, *I507del*, *1677delTA*, *G542X*, *2143delT*, *2184insA*, *3821delT*, *3849+10kb C>T*, *604insA*, *621+1g>t*, *E92K*, *S1196X*, *W1282X N1303K*, *4022insT*, *4015delA* и *3272-26A>G*, используя методы: полиморфизм длин амплификационных фрагментов (ПДАФ) и мультиплексную амплификацию лигированных проб (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Исследование *IVS8-Tn*-полиморфного варианта в интроне 8 гена *CFTR* выполняли методом “гнездовой” ПЦР. Детальная методика молекулярно-генетического исследования описана нами ранее [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патогенные варианты гена *CFTR* обнаружены в 48 из 144 (33.3%) исследованных аллелей и выявлены у 47 из 72 (65.3%) мужчин, в том числе у 46 пациентов в гетерозиготном состоянии, и у одного – в компаунд-гетерозиготном состоянии (*L138ins/N1303K*). Среди исследованных вариантов гена *CFTR* выявлены 11 следующих мутаций: *F508del*, *CFTRdele2,3(21kb)*, *L138ins*, *R334W*, *1677delTA*, *2143delT*, *2184insA*, *3849+10kb C>T*, *604insA*, *W1282X* и *N1303K*. Наиболее частыми из них являлись три патогенных варианта: *F508del*; *CFTRdele2,3(21kb)* и *W1282X*, которые составили 54.2, 12.5 и 8.2% от всех выявленных патогенных вариантов, соответственно. Частота встречаемости 11 патогенных вариантов гена *CFTR*, обнаруженных в исследованной выборке российских пациентов с синдромом СВАВД, приведена в табл. 1.

При анализе *IVS8-Tn* интрона 8 гена *CFTR* выявлено три его аллельных варианта: *5T*, *7T* и *9T*. Аллель *5T* (*IVS8-T5*) обнаружен у 39 (54.2%) пациентов, в том числе у четырех мужчин в гомозиготном состоянии и у 35 пациентов в гетерозиготном состоянии с другим аллельным вариантом по данному локусу: *7T* или *9T* (табл. 2).

Для наиболее частого патогенного варианта (*F508del*) выявлено характерное его сцепление с аллелем *9T* в цис-положении: генотип *5T/9T* (65.4%), либо *7T/9T* (34.6%). Для других патогенных вариантов гена *CFTR* не отмечено сцепления с определенным генотипом по полиморфному локусу *IVS8-Tn*. Частота различных генотипов по *IVS8-Tn* в исследованной выборке из 72 российских пациентов с синдромом СВАВД приведена в табл. 3.

Согласно наличию или отсутствию патогенного варианта и аллеля *5T* в исследованной выборке пациентов с синдромом СВАВД выявлены шесть генотипов по гену *CFTR* (рис. 1). Наиболее частым являлся генотип, характеризующийся сочетанием патогенного варианта данного гена и *5T*-аллеля (“*mut/5T*”), обнаруженный у 27 (37.5%) пациентов.

Таким образом, мутации гена *CFTR* и/или наличие аллеля *5T* обнаружены у 59 из 72 (81.9%) российских мужчин с синдромом СВАВД, при этом у 32 (44.4%) обнаружено наличие двух патогенных вариантов гена *CFTR*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте патогенных вариантов и аллеля *5T* у российских мужчин с синдромом СВАВД. Они обнаружены у 82% пациентов из обследованной выборки. Это согласуется с данными европейских исследований, где нарушения выявляют в одном из аллелей гена *CFTR* у 70–85% мужчин с

Таблица 1. Частоты встречаемости патогенных вариантов гена *CFTR* в выборке из 72 российских пациентов с синдромом СБАВД

| Патогенный вариант гена <i>CFTR</i> | Число пациентов, <i>n</i> | Доля от общего числа обнаруженных патогенных вариантов, % | Доля от исследованных аллелей, % |
|-------------------------------------|---------------------------|---|----------------------------------|
| <i>F508del</i> | 26 | 54.2 | 18.1 |
| <i>CFTRdele2,3</i> | 6 | 12.5 | 4.2 |
| <i>W1282X</i> | 4 | 8.2 | 2.8 |
| <i>2143delT</i> | 3 | 6.2 | 2.1 |
| <i>2184insA</i> | 2 | 4.2 | 1.4 |
| <i>L138ins</i> | 2 | 4.2 | 1.4 |
| <i>604insA</i> | 1 | 2.1 | 0.7 |
| <i>3849+10kbC→T</i> | 1 | 2.1 | 0.7 |
| <i>N1303K</i> | 1 | 2.1 | 0.7 |
| <i>1677delTA</i> | 1 | 2.1 | 0.7 |
| <i>R334W</i> | 1 | 2.1 | 0.7 |

Таблица 2. Частота встречаемости различных генотипов по *IVS8-Tn* полиморфизму гена *CFTR* в выборке из 72 российских пациентов с синдромом СБАВД

| Вариант генотипа по полиморфизму <i>IVS8-Tn</i> | Число пациентов с СБАВД, <i>n</i> (<i>n</i> = 72) | Частота в исследованной выборке пациентов с СБАВД, % (<i>n</i> = 72) | Частота в выборке здоровых (фертильных) мужчин, % (<i>n</i> = 230)* | Уровень значимости, <i>p</i> |
|---|--|---|--|------------------------------|
| <i>7T/7T</i> | 17 | 23.6 | 73.0 | <i>p</i> < 0.0001 |
| <i>7T/9T</i> | 15 | 20.8 | 21.3 | <i>p</i> = 0.928 |
| <i>9T/9T</i> | 1 | 1.4 | 0.9 | <i>p</i> = 0.712 |
| <i>5T/7T</i> | 17 | 23.6 | 4.8 | <i>p</i> < 0.0001 |
| <i>5T/9T</i> | 18 | 25.0 | 0.0 | <i>p</i> < 0.0001 |
| <i>5T/5T</i> | 4 | 5.6 | 0.0 | <i>p</i> = 0.0004 |

* Для сравнительного анализа приведены данные из исследования Черных В.Б. с соавт. [11].

синдромом СБАВД [6, 12–15]. Метаанализ 38 исследований показал, что 78% мужчин с СБАВД имеют по крайней мере один патогенный вариант гена *CFTR*, из них 46% пациентов имеют два варианта, а 28% – только один его патогенный вариант [21].

Выявлены этнические особенности по распространенности и спектру патогенных вариантов гена *CFTR* в различных регионах мира. Так у пациентов с СБАВД из популяций Азии частота встречаемости муковисцидоз-вызывающих патогенных вариантов и аллеля *5T* несколько ниже, чем в европейских популяциях: 36% – Тайвань [16], Индия – 52% [17], 58% – Япония [18], Китай – 60–63% [19]. Следует отметить, что распространенность синдрома СБАВД в разных регионах и странах мира не одинакова и недостаточно оценена по сравнению с частотой муковисцидоза [1]. Это может быть свя-

зано как с различиями по частоте патогенных вариантов гена *CFTR* в разных популяциях, так и в эффективности диагностики данной формы мужского бесплодия.

В спектре выявленных в обследованной выборке патогенных вариантов гена *CFTR* наиболее частыми являлись четыре следующих мутации: *F508del*, *CFTRdele2,3(21kb)*, *W1282X* и *2143delT*. При этом самой частой из них, как в российской, так и в европейских популяциях являлась *F508del*. Но у российских мужчин с СБАВД и пациентов с данным синдромом из других европейских популяций имеются и определенные отличия. Так, патогенный вариант *W1282X* более распространен в европейских популяциях, а *CFTRdele2,3(21kb)*, так называемая “славянская” мутация, редко встречается в других, в том числе западноевропейских популя-

Таблица 3. Генотипы у пациентов с синдромом СВАВД, носителей патогенных вариантов гена *CFTR* и по локусу *IVS8-Tn*

| <i>CFTR</i> -генотип | | Число пациентов, <i>n</i> | Частота в выборке, % |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| по патогенному варианту гена | по полиморфному локусу <i>IVS8-Tn</i> | | |
| <i>F508del/N</i> | <i>9T/7T</i> | 9 | 12.5 |
| | <i>9T/5T</i> | 17 | 23.6 |
| <i>CFTRdele2,3/N</i> | <i>7T/5T</i> | 3 | 4.2 |
| | <i>7T/7T</i> | 3 | 4.2 |
| <i>W1282X/N</i> | <i>7T/7T</i> | 1 | 1.4 |
| | <i>7T/5T</i> | 3 | 4.2 |
| <i>2143delT/N</i> | <i>9T/9T</i> | 1 | 1.4 |
| | <i>7T/9T</i> | 2 | 2.8 |
| <i>2184insA/N</i> | <i>7T/5T</i> | 2 | 2.8 |
| <i>L138ins/N1303K</i> | <i>7T/9T</i> | 1 | 1.4 |
| <i>L138ins/N</i> | <i>5T/7T</i> | 1 | 1.4 |
| <i>604insA/N</i> | <i>5T/7T</i> | 1 | 1.4 |
| <i>3849+10kbC→T/N</i> | <i>7T/7T</i> | 1 | 1.4 |
| <i>1677delTA/N</i> | <i>7T/7T</i> | 1 | 1.4 |
| <i>R334W/N</i> | <i>7T/7T</i> | 1 | 1.4 |
| <i>N/N</i> | <i>5T/5T</i> | 4 | 5.6 |
| <i>N/N</i> | <i>5T/7T</i> | 5 | 6.9 |
| <i>N/N</i> | <i>5T/9T</i> | 2 | 2.8 |

N – аллель не мутантный.

циях, но занимает второе место по распространенности в Российской Федерации [20].

В исследованной нами выборке не наблюдалось наличия “тяжелых” или “мягких” патогенных вариантов в гомозиготном состоянии и только у одного пациента выявлено наличие двух “мягких” мутаций гена *CFTR* (*L138ins/N1303K*). Согласно литературным данным среди мужчин из европейских популяций с “изолированным” СВАВД, т.е. СВАВД без муковисцидоза, также не встречаются гомозиготы по “тяжелым” патогенным вариантам гена *CFTR*, но часто обнаруживают компаунд-гетерозиготы по “тяжелой” мутации гена *CFTR* с вариантом *R117H* (с.350G>A), часто отмечаемым у пациентов с СВАВД из западноевропейских популяций [1, 6, 15, 21]. Вариант *R117H* является “мягкой” мутацией, аллельная частота которой у мужчин с СВАВД в среднем составляет 3%, из них у пациентов европейского происхождения – 4–11.3%, при этом генотип *F508del/R117H* обнаруживают у 4–6% пациентов [1, 21]. Для других популяций данный вариант гена *CFTR* не характерен [1, 21], в том числе для российских пациентов с муковисцидозом [20].

В исследованной нами выборке российских пациентов с синдромом СВАВД наиболее частыми *CFTR* генотипами являлись наличие патогенного

варианта в гетерозиготном состоянии и его сочетание с *5T*-аллелем (генотипы *mut/N* и *mut/5T* соответственно), которые суммарно составили 64% от всех выявленных генотипов. Структура генотипов по патогенным вариантам и аллелю *5T* в исследованной выборке российских мужчин в целом имеет сходный характер со структурой генотипов у пациентов с СВАВД из европейских популяций, где также преобладают *CFTR* генотипы *mut/5T* и *mut/N* [1, 6, 12–15]. Наиболее частыми компаунд-гетерозиготами из них являются *F508del/5T* и *F508del/R117H*, встречающиеся у 17 и 4% пациентов с СВАВД соответственно [21]. В обследованной нами выборке российских пациентов с СВАВД наиболее частым генотипом также являлся *F508del/5T*, при этом его частота несколько выше (23.6%). Это может быть связано с особенностями выборки и преобладанием патогенного варианта *F508del*, составившего 54.2% от всех выявленных мутаций гена *CFTR* у обследованных пациентов.

Частота *5T*-аллеля не столь выражено (как многие патогенные варианты) варьирует в разных популяциях мира и составляет в европейских популяциях в среднем 4–5% [1]. У пациентов с СВАВД данный вариант гена *CFTR* встречается существенно чаще, составляя в европейских популяциях – до 40–45% [6, 12–15], в Тайване –



Рис. 1. Структура генотипов по гену *CFTR* в исследованной выборке пациентов с синдромом СВАВД ($n = 72$).

44.4% [16], в Японии – 30% [18] и в Китае – 47% [19]. *5T*-аллель в гомозиготном состоянии снижает количество образующейся при сплайсинге полноразмерной (с экзоном 9) мРНК гена *CFTR* на 90%, но не приводит к развитию муковисцидоза и редко встречается у здоровых (фертильных) мужчин [1]. Генотип *5T/5T*, встречающийся в общей популяции в Европе примерно с частотой один на 400–500 человек [1], обнаружен нами у 5.6% российских мужчин с СВАВД. Частота генотипа *5T/5T* у пациентов с данным синдромом из других исследований обычно составляет до 5% [6, 12–19]. Хотя встречаемость гомозиготности по *5T*-аллелю составляет примерно один на 400 человек, что превышает частоту синдрома СВАВД (один на 1000–2000 мужчин) [1]. Это обусловлено неполной пенетрантностью *5T*-аллеля у гомозигот и некоторых компаунд-гетерозигот (*mutCFTR/5T*) из-за влияния на сплайсинг мРНК гена *CFTR* полиморфного динуклеотидного TG-повтора, располагающегося в интроне 8 непосредственно перед T-повтором, которые вместе составляют комплексный аллель IVS8-TGmTn. Пропуск экзона 9 в результате альтернативного сплайсинга проис-

ходит при наличии *5T*-аллеля и 12 или 13 TG-повторов в цис-положении [7].

Согласно полученным результатам частота встречаемости и спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у российских мужчин с СВАВД и у пациентов с муковисцидозом в российской популяции в целом сходны [20]. Вместе с тем выявлены некоторые различия: для генотипов пациентов с СВАВД не характерно наличие “тяжелых” мутаций в гомозиготном состоянии, также при муковисцидозе гораздо реже встречается *5T*-аллель, который является специфичным для СВАВД, и не встречаются гомозиготы по данному аллелю. Также редко встречается компаунд-гетерозиготный генотип с наличием “тяжелой” мутации *CFTR* и *5T*, который в редких случаях может приводить к атипичной (“мягкой”) форме муковисцидоза.

Следует особо отметить, что у восьми из 72 (9%) пациентов гетерозигот и компаунд-гетерозигот по патогенным вариантам и аллелю *5T* выявлены экстрагенитальные проявления муковисцидоза, в том числе хронический бронхит, гайморит, синусит и панкреатит (данные не представлены). Это свидетельствует о возможности атипичных или

стертых (“мягких”) клинических форм муковисцидоза у пациентов с мужским бесплодием вследствие синдрома СВАВД. Для их дифференциальной диагностики необходимо проведение лабораторно-инструментальных методов исследования, основным из которых является потовый тест — определение концентрации хлоридов пота.

У 13 из 72 (18%) мужчин с синдромом СВАВД в исследованной выборке не выявлено 5T аллеля и/или патогенных вариантов гена *CFTR*. Согласно литературным данным, в европейских и азиатских популяциях также, по крайней мере, у 10–20% пациентов с СВАВД не обнаруживают какие-либо патогенные варианты или аллель 5T в гене *CFTR*. Это указывает на то, что причиной развития данного синдрома, могут быть и другие факторы, например, патогенные варианты в других генах, которые могут быть связаны с обструктивной азооспермией. Так, в редких случаях двустороннее нарушение проходимости семявыносящих путей имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования (СВАВДХ, МИМ #300985) и обусловлено патогенными вариантами в гене *ADGRG2* [8]. Данный ген расположен в локусе Хр22.13 и кодирует белок, принадлежащий к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком — GPR64 (adhesion G protein-coupled receptor G2). Этот белок локализуется в эпителиальных клетках семявыносящих протоков, а также семенных протоков сети яичка и эпидидимиса, где происходит реабсорбция жидкости яичка и созревание сперматозоидов [9]. В остальных случаях синдрома СВАВД его причина остается неизвестной. Его фенотипические проявления и клиническая картина одинаковы при разных этиологических факторах, при этом патогенетические механизмы данного заболевания и динамика поражения семявыносящих путей изучены недостаточно.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБНУ “Медико-генетический центр научный центр”, Москва, ул. Москворечье, 1 от 04.09.2017 г., протокол № 5/2.

Источник финансирования отсутствует. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Claustres M.* Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. V. 10(1). P. 14–41.
2. *Chen H., Ruan Y.C., Xu W.M. et al.* Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility // *Hum. Reprod. Update.* 2012. V. 18. P. 703–713. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms027>
3. *Schwiebert E.M., Benos D.J., Egan M.E. et al.* CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel // *Physiol. Rev.* 1999. V. 79. Suppl. 1. P. S145–S166. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.S145>
4. *Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B. et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA // *Science.* 1989. V. 245. P. 1066–1073.
5. *Welsh M.J., Smith A.E.* Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis // *Cell.* 1993. V. 73. P. 1252–1254.
6. *Chillon M., Casals T., Mercier B. et al.* Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens // *New Eng. J. Med.* 1995. V. 332. P. 1475–1480. <https://doi.org/10.1056/NEJM199506013322204>
7. *Cuppens H., Lin W., Jaspers M. et al.* Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (TG)_m locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 101. P. 487–496. <https://doi.org/10.1172/JCI639>
8. *Yang B., Wang J., Zhang W. et al.* Pathogenic role of ADGRG2 in CBAVD patients replicated in Chinese population // *Andrology.* 2017. V. 5(5). P. 954–957. <https://doi.org/10.1111/andr.12407>
9. *Patat O., Pagin A., Siegfried A. et al.* Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-Linked congenital bilateral absence of vas deferens // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. V. 99(2). P. 437–442. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.012>
10. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека / Под ред. Курило Л.Ф. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с.
11. *Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровая Т.С. и др.* Частота и спектр мутаций и IVS8-T-полиморфизма гена *CFTR* среди российских мужчин с бесплодием // *Генетика.* 2010. Т. 46. № 6. С. 844–852.
12. *Dörk T., Dworniczak B., Aulehla-Scholz M., et al.* Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens // *Hum. Genet.* 1997. V. 100(3–4). P. 365–377.
13. *Casals T., Bassas L., Egozcue S. et al.* Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens // *Hum. Reprod.* 2000. V. 15(7). P. 1476–1483.
14. *Claustres M., Guittard C., Bozon D. et al.* Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France // *Hum. Mutat.* 2000. V. 16(2). P. 143–156. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200008\)16:2<143::AID-HUMU7>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200008)16:2<143::AID-HUMU7>3.0.CO;2-J)

15. *Schwarzer J.U., Schwarz M.* Significance of *CFTR* gene mutations in patients with congenital aplasia of vas deferens with special regard to renal aplasia // *Andrologia*. 2012. V. 44(5). P. 305–307.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01281.x>
16. *Wu C.C., Hsieh-Li H.M., Lin Y.M. et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene screening and clinical correlation in Taiwanese males with congenital bilateral absence of the vas deferens // *Hum. Reprod.* 2004. V. 19(2). P. 250–253.
17. *Sharma N., Acharya N., Singh S.K. et al.* Heterogenous spectrum of *CFTR* gene mutations in Indian patients with congenital absence of vas deferens // *Hum. Reprod.* 2009. V. 24(5). P. 1229–1236.
<https://doi.org/10.1093/humrep/den500>
18. *Anzai C., Morokawa N., Okada H. et al.* *CFTR* gene mutations in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens // *J. Cyst. Fibros.* 2003. P. 141–148.
[https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00144-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00144-3)
19. *Li H., Wen Q., Zhao L. et al.* Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) in Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens // *J. Cyst. Fibros.* 2012. V. 11(4). P. 316–323.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.01.005>
20. *Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко Р.А. и др.* Анализ частоты некоторых мутаций в гене *CFTR* в разных популяциях России // *Мед. генетика*. 2006. № 2. С. 28–31.
21. *Yu J., Chen Z., Ni Y., Li Z.* *CFTR* mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2012. V. 27(1). P. 25–35.
<https://doi.org/10.1093/humrep/der377>

***CFTR* Gene Variants and Genotypes in Russian Patients with CBAVD Syndrome**

**E. G. Marnat^a, T. A. Adyan^b, A. A. Stepanova^b,
T. S. Beskorovainaya^b, A. V. Polyakov^b, and V. B. Chernykh^{b,*}**

^a*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia*

^b*Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia*

**e-mail: chernykh@med-gen.ru*

CBAVD syndrome is one of the common causes of male infertility, associated with obstructive azoospermia, commonly resulted from pathogenic *CFTR* gene variants. We examined 72 Russian infertile men with CBAVD syndrome. Molecular analysis of *CFTR* gene was performed to detect 22 common pathogenic variants, using by AFPL and MLPA methods. *IVS8-Tn* polymorphism in the 8 intron of the *CFTR* gene was analyzed by “nested” PCR. Pathogenic *CFTR* gene variants were detected in 47 of 72 (65.3%) patients. The most common *CFTR* gene variants were *F508del*, *CFTRdele2,3(21kb)*, and *W1282X*, which present 54.2, 12.5 and 8.2% of all detected pathogenic variants in examined individuals, respectively. Allele *5T (IVS8-T5)* variant was found in 39 (54.2%) patients. Totally, pathogenic variants and/or *5T (IVS8-5T)* allele of the *CFTR* gene were detected in 59 of 72 (81.9%) Russian men with CBAVD syndrome. Two CBAVD-related *CFTR* gene variants, including *5T* allele, were revealed in 32 (44.4%) patients. The results show a high frequency of pathogenic variants and *5T* allele (*IVS8-T5*) polymorphism of the *CFTR* gene among Russian men with CBAVD syndrome. Russian patients with CBAVD syndrome and Cystic Fibrosis share the spectrum of pathogenic gene variants, and the prevalence of *5T* allele and *CFTR* genotypes are similar to CBAVD patients from other populations.

Keywords: male infertility, cystic fibrosis, CBAVD, azoospermia, *CFTR* gene, vas deferens.