

## ПОЛИМОРФИЗМ CAG-ПОВТОРОВ В ЭКЗОНЕ 1 ГЕНА АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА У РОССИЙСКИХ МУЖЧИН С НОРМОЗООСПЕРМИЕЙ И ПАТОЗООСПЕРМИЕЙ

© 2020 г. Л. П. Меликян<sup>1</sup>, Е. А. Блинец<sup>1</sup>, А. В. Поляков<sup>1</sup>, О. Л. Миронович<sup>1</sup>, И. А. Кузнецова<sup>1</sup>,  
Т. М. Сорокина<sup>1</sup>, М. И. Штаут<sup>1</sup>, А. О. Седова<sup>1</sup>, Л. Ф. Курило<sup>1</sup>, О. А. Соловова<sup>1</sup>, В. Б. Черных<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия

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

Поступила в редакцию 22.08.2019 г.

После доработки 02.10.2019 г.

Принята к публикации 17.02.2020 г.

CAG-полиморфизм в экзоне 1 гена андрогенового рецептора (*AR/HUMARA*) ассоциирован с патозооспермией и мужским бесплодием, однако его влияние на сперматогенез и мужскую фертильность недостаточно изучено, а данные авторов противоречивы в связи с популяционными различиями. В статье представлены результаты исследования полиморфизма CAG-повторов гена *AR* у российских мужчин с бесплодием в браке, связанным с патозооспермией ( $n = 591$ ), с доказанной фертильностью ( $n = 286$ ) и с нормозооспермией ( $n = 131$ ). При сравнительном анализе частоты “средних” ( $n = 19–25$ ), “длинных” ( $n \geq 26$ ) и “коротких” ( $n \leq 18$ ) аллелей не обнаружено значимых различий между группами пациентов с различными формами патозооспермии. Выявлены статистически значимые ( $p < 0.01$ ) различия между группой с олигозооспермией тяжелой степени и с контролем по частоте встречаемости “длинных” и “коротких” CAG-аллелей, а также по частоте аллеля ( $CAG$ )<sub>n</sub> = 25 между мужчинами с азооспермией (18.1%) и олигозооспермией тяжелой степени (2.6%).

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

DOI: 10.31857/S001667582008010X

Мужские половые гормоны играют важную роль в формировании органов половой системы по мужскому типу, половом созревании и развитии вторичных мужских половых признаков, а также в контроле репродуктивной функции у мужчин [1, 2]. Андрогены, главным образом тестостерон и дигидротестостерон, являются важными регуляторами сперматогенеза человека. Их действие опосредовано андрогеновым рецептором [3, 4]. Ген андрогенового рецептора (*AR/HUMARA*) у человека локализован на X-хромосоме (локус Xq12). В экзоне 1 гена *AR* расположен тринуклеотидный CAG-повтор, кодирующий полиглутаминовый тракт, количество повторов которого варьирует от 5 до 70. У здоровых индивидуумов число тринуклеотидных повторов как правило не превышает 39; у мужчин с количеством CAG-повторов более 40 развивается болезнь Кеннеди, или спинобульбарная амиотрофия, СБМА [2, 5].

Результаты многих исследований, изучавших предполагаемую взаимосвязь между количеством CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* и мужским бесплодием, противоречивы. Так, исследования,

проведенные в Китае [6], Сингапуре [7], Японии [8], Австралии [9], Северной Америке [3], Греции [10] и Франции [11], показали, что наиболее часто число CAG-повторов составляет 20–23, а также их длина может быть связана с показателями спермограммы, в частности с концентрацией и количеством сперматозоидов. Однако исследования мужчин из Швеции [12], Финляндии [13], Германии [14], Индии [15], Италии [16], Македонии [1] и Ирландии [17] не выявили связи между числом CAG-повторов и нарушением сперматогенеза и мужской фертильности. Противоречивость этих данных может быть обусловлена различиями в этническом составе исследованных выборок, критериях отбора, в частности, показателей спермограммы и статусе фертильности пациентов и другими факторами [1, 3, 6–19].

Цель настоящего исследования – изучение полиморфизма CAG-повторов в гене *AR* у российских мужчин с нормозооспермией/фертильностью и пациентов с патозооспермией, выявление его взаимосвязи со сперматологическими показателями.

Выборку обследованных составил 591 неродственный российский пациент с бесплодием в браке, у которого выявлены различные формы патозооспермии. Контрольная группа включала 131 неродственный российский мужчина с нормозооспермией. Кроме того, обследована группа из 286 неродственных фертильных российских мужчин, у которых есть хотя бы один ребенок (отцовство доказано ДНК-тестированием, выполненным в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова»). Критериями включения в выборку мужчин с нарушением фертильности являлись бесплодие в браке и репродуктивный возраст, а также наличие патозооспермии неясного генеза. Обследованные мужчины были репродуктивного возраста, большинство – русские по национальности. Пациентов с установленными генетическими причинами, в том числе с аномалиями кариотипа, микроделециями Y-хромосомы, патогенными вариантами гена *CFTR*, или с негенетическими причинами бесплодия (вазэктомия, орхэпидидимит, травмы половых органов и др.) не включали в исследование. По результатам спермиологического исследования сформированы четыре подгруппы пациентов с патозооспермией: азооспермия ( $n = 105$ ), олигозооспермия тяжелой степени ( $n = 192$ ), олигозооспермия умеренной степени ( $n = 136$ ) и астено-/тератозооспермия ( $n = 158$ ).

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Анализ полиморфизма повтора ( $GAG$ )<sub>*n*</sub> в экзоне 1 гена *AR* проводили с помощью ПЦР методом ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов) в соответствии с утвержденной и апробированной медицинской технологией ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова» [20]. Всем мужчинам с патозооспермией и контрольной группы выполняли спермиологический анализ согласно рекомендациям Руководства ВОЗ по исследованию эякулята (ВОЗ, 2010 г.) [21]. Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». От каждого пациента получено добровольное информированное согласие в письменной форме.

Так как распределение количества повторов у пациентов исследованной выборки не соответствовало нормальному, среднее значение для каждой группы представлено в виде медианы (*Me*), а стандартное отклонение – в виде квартилей (25–75%). CAG-повторы гена *AR* принято подразделять на «короткие» ( $n \leq 18$ ), «средние» ( $n = 19–25$ ) и «длинные» ( $n \geq 26$ ) аллели [22, 23]. Частоту встречаемости «средних», «коротких» и «длинных» CAG-аллелей в группах у мужчин с бесплодием и с доказанной фертильностью сравнивали с контрольной группой (мужчины с нор-

мозооспермией), а также в подгруппах пациентов с патозооспермией. Наличие взаимосвязи между формой патозооспермии и количеством тринуклеотидных повторов определяли с помощью статистического показателя отношения шансов (ОШ) и критерия Фишера с использованием поправки на множественные сравнения и метода Бенджамини–Хохберга (FDR). Для статистического анализа применяли различные методы (критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Фишера и Спирмена), используя компьютерные программы Statistica 10 (StatSoft, США) и (GraphPad Software, Inc., США). Наличие значимых различий между группами и подгруппами определяли при значении  $p < 0.05$ .

У обследованных нами мужчин количество CAG-повторов гена андрогенового рецептора варьировало от 7 до 37 (табл. 1). Среди пациентов с патозооспермией выявлено 23 аллельных варианта, в группе мужчин с доказанной фертильностью – 17 вариантов, а в группе контроля – 14 вариантов CAG-полиморфизма (рис. 1).

Медиана (*Me*), минимальное и максимальное значения числа CAG-повторов в исследованных группах мужчин приведены в табл. 1. Значение медианы статистически значимо не различалось между подгруппами мужчин с различными формами патозооспермии, а также при сравнении их с контролем и мужчинами с доказанной фертильностью. Статистический анализ с использованием U-критерия Манна–Уитни не обнаружил значимых различий между группами мужчин с различными формами патозооспермии, доказанной фертильностью и нормозооспермией ( $p < 0.05$ ). Использование критерия Спирмена также не позволило выявить корреляции ( $r = 0.3$ ) в группах с патозооспермией и нормозооспермией. Не достигнуто значимых различий при использовании поправки на множественные сравнения и метода Бенджамини–Хохберга (FDR), при  $p < 0.008$ .

В общей группе пациентов с патозооспермией варианты CAG-полиморфизма с количеством повторов от 19 до 25 представили 79% от всех аллелей, при этом их частота встречаемости в группах с различными формами патозооспермии составила 77–81% (табл. 1). Согласно числу CAG-повторов выделены три группы аллелей: «короткие» ( $n \leq 18$ ), «средние» ( $n = 19–25$ ) и «длинные» ( $n \geq 26$ ). В подгруппе пациентов с азооспермией выявлена наиболее высокая (18%) частота аллеля (CAG)<sub>*n*</sub> = 25 по сравнению с другими формами патозооспермии (2–9%), а также мужчинами с доказанной фертильностью (11%) и с нормозооспермией (8%). Значимые различия ( $p = 0.0001$ ) по частоте встречаемости данного аллеля обнаружены между группами мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени.

**Таблица 1.** Количество CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* у российских мужчин с различными формами патозооспермии, с нормозооспермией и у фертильных мужчин

Группа/подгруппа, количество пациентов	Количество повторов, (min–max)	Медиана, <i>Me</i> (квартили 25–75%)	Встречаемость CAG-аллелей гена <i>AR</i> , <i>n</i> (%)			
			“коротких” ( <i>n</i> ≤ 18)	“средних” ( <i>n</i> = 19–25)	“длинных” ( <i>n</i> ≥ 26)	аллеля (CAG) <sub><i>n</i></sub> = 25
Азооспермия, <i>n</i> = 105	15–31	23 (20–25)	9 (8.6)	84 (80.0)	12 (11.4)	19 (18.1)
Олигозооспермия тяжелой степени, <i>n</i> = 192	12–33	22 (20–24)	18 (9.4)	152 (79.2)	22 (11.4)	5 (2.6)
Олигозооспермия умеренной степени, <i>n</i> = 136	7–37	22 (20–24)	13 (9.5)	105 (77.2)	18 (13.2)	13 (9.5)
Астено-/тератозооспермия, <i>n</i> = 158	13–30	22 (21–24)	10 (6.3)	128 (81.0)	20 (12.6)	14 (8.8)
Нормозооспермия (контроль), <i>n</i> = 131	18–31	22 (21–24)	3 (2.3)	107 (81.7)	21 (16.0)	11 (8.4)
Фертильные мужчины (доказанные отцы), <i>n</i> = 286	13–31	21 (20–24)	15 (5.2)	247 (86.4)	24 (8.4)	34 (11.9)

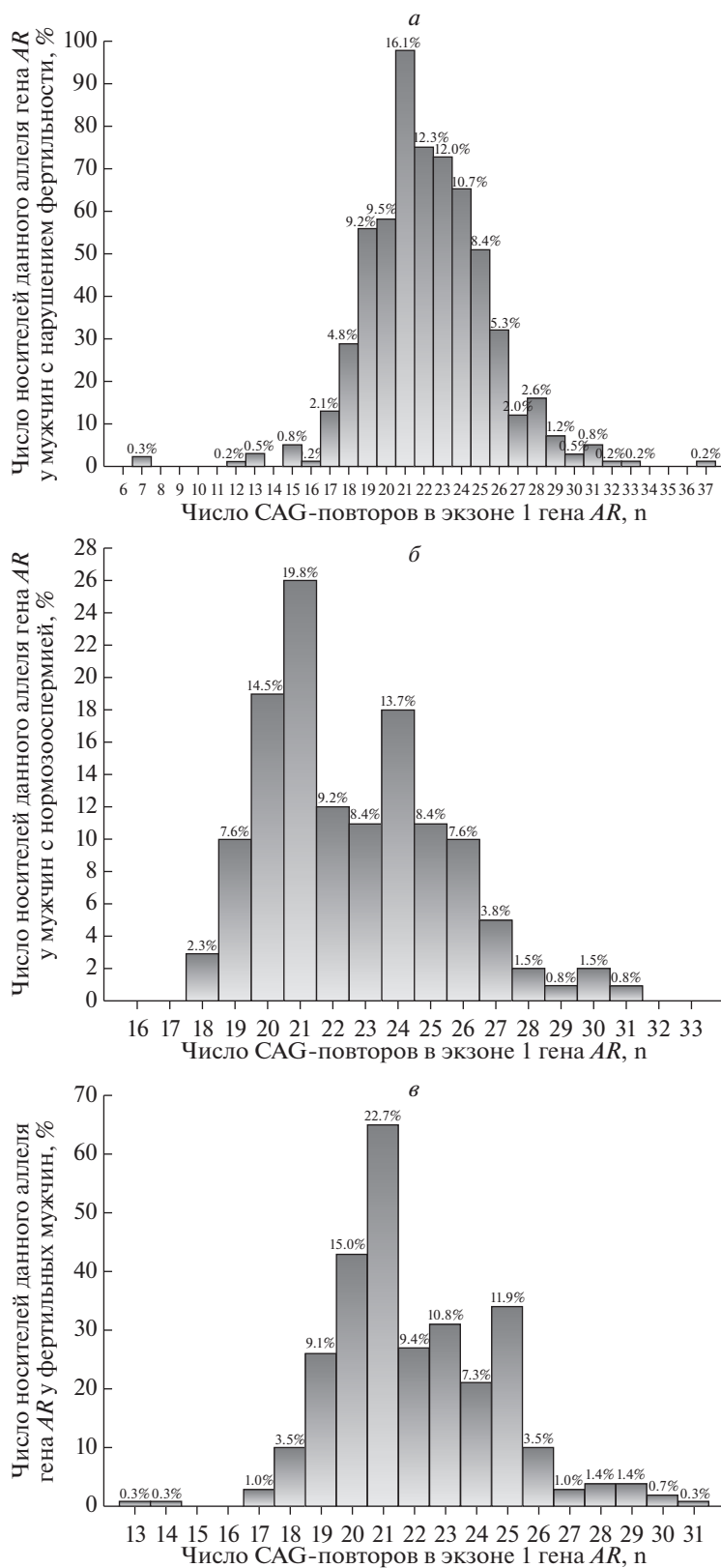
**Таблица 2.** Анализ отношения шансов между группами пациентов с нормозооспермией, различными формами патозооспермии и доказанной фертильностью (доказанные отцы)

Спермиологический диагноз	Отношение шансов, ОШ (CAG) <sub><i>n</i></sub> ≤ 18 (95%; <i>p</i> < 0.01)	Отношение шансов, ОШ (CAG) <sub><i>n</i></sub> ≥ 26 (95%; <i>p</i> < 0.01)	Отношение шансов, ОШ (CAG) <sub><i>n</i></sub> ≥ 26 и (CAG) <sub><i>n</i></sub> ≤ 18 (95%; <i>p</i> < 0.01)
Нормозооспермия и азооспермия	4.0 (1.05–15.17; 0.03)	0.68 (0.32–1.45; 0.35)	0.19 (0.04–0.84; 0.04)
Нормозооспермия и олигозооспермия тяжелой степени	4.41 (1.27–15.3; 0.01)	0.68 (0.36–1.29; 0.25)	0.17 (0.04–0.68; 0.01)
Нормозооспермия и олигозооспермия умеренной степени	4.51 (1.25–16.21; 0.01)	0.8 (0.4–1.58; 0.6)	0.21 (0.05–0.81; 0.02)
Нормозооспермия и астено-/тератозооспермия	2.88 (0.78–10.7; 0.15)	0.76 (0.39–1.47; 0.49)	0.29 (0.07–1.19; 0.11)
Нормозооспермия и доказанные отцы	2.17 (0.61–7.64; 0.3)	0.5 (0.26–0.93; 0.04)	0.23 (0.06–0.9; 0.04)

При рассмотрении отношения шансов (ОШ) между пациентами с различными формами патозооспермии, мужчинами с доказанной фертильностью и нормозооспермией (контроль) выявлено статистически значимое различие между мужчинами с олигозооспермией тяжелой степени и с нормозооспермией (контроль) по частоте встречаемости “коротких” (*n* ≤ 18, *p* = 0.01) и “длинных” (*n* ≥ 26, *p* = 0.01) CAG-аллелей, что свидетельствует о прямой положительной связи частоты встречаемости “коротких” и “длинных” повторов с муж-

ским бесплодием, связанным со сниженным количеством сперматозоидов (табл. 2).

Другие исследования выявили различия CAG-полиморфизма гена рецептора андрогенов (*AR*) между пациентами с мужским бесплодием и фертильными мужчинами из различных популяций и этнических групп [3, 6–11, 18, 19, 22–26]. Мета-анализ результатов 44 исследований, выполненных на выборках мужчин с нарушенной и сохраненной фертильностью, имеющих различное этническое происхождение (азиатских, европейских и смешанного происхождения популяций), позволил вы-



**Рис. 1.** Распределение CAG-аллелей в экзоне 1 гена рецептора андрогенов (AR) по частоте встречаемости у российских мужчин: а – с патозооспермией (n = 591); б – с нормозооспермией (контроль, n = 131); в – с доказанной фертильностью (n = 286).

явить ассоциацию повышенного числа ( $n \geq 26$ ) CAG-повторов с нарушением фертильности. Многие авторы указывают на повышенную частоту аллелей с количеством CAG-повторов более 26 у мужчин с бесплодием, связанным с патозооспермией [22, 23].

У украинских и российских мужчин, как и в других популяциях, наиболее распространенными являются аллели гена *AR* с 20–21 CAG-повторами [18, 19]. В исследованной нами выборке частые варианты содержали 20–23 тринуклеотидных повтора, составивших 50% от всех детектированных аллелей гена андрогенового рецептора в группе с патозооспермией. При этом самым частым являлся аллель  $(CAG)_n = 21$  как среди пациентов с патозооспермией (16%), так и у мужчин с нормозооспермией (20%) и с доказанной фертильностью (23%).

Ранее сообщалось о возможной связи между укороченным (16 повторов и менее) полиглутаминовым трактом в рецепторе андрогенов и повышенным риском снижения фертильности у мужчин [23–26]. Это подтверждают результаты нашего исследования, в котором наиболее значимое различие выявлено между группами мужчин с патозооспермией и контролем именно по частоте встречаемости “коротких” CAG-аллелей.

Ранее было показано, что у российских и украинских мужчин, имеющих  $\geq 26$  CAG-повторов в гене андрогенового рецептора, повышен риск нарушения сперматогенеза и мужского бесплодия [18, 19]. В исследовании Фесай и соавт. CAG-полиморфизма гена *AR* у фертильных мужчин (контроль) и пациентов с бесплодием, связанным с азооспермией и олигозооспермией, отмечено статистически значимое ( $p < 0.01$ ) различие по частоте аллелей с количеством  $\geq 28$  CAG-повторов между группой пациентов с олигозооспермией (13.8%) и контролем (5.7%) [19]. В исследованной нами выборке с помощью показателя отношения шансов (ОШ) выявлено статистически значимое различие по частоте встречаемости “длинных” ( $\geq 26$ ,  $p = 0.01$ ) и “коротких” ( $\leq 18$ ,  $p = 0.01$ ) аллелей у мужчин с олигозооспермией тяжелой степени и с нормозооспермией. Это свидетельствует о наличии прямой связи “коротких” и “длинных” аллелей с мужским бесплодием, связанным с олигозооспермией.

Аллель  $(CAG)_n = 25$  гена *AR* встречается у украинских пациентов с азооспермией примерно в два раза чаще, чем при олигозооспермии (7% против 3% соответственно). При этом у фертильных мужчин данный вариант отмечен чаще (~10%), чем в общей группе пациентов с азооспермией и олигозооспермией (5%) [19]. Частота аллеля 25 в CAG-повторах у китайских пациентов с азооспермией составила 11%, с олигозооспермией – 9%, а с нормозооспермией – 3% [23]. В изученной выборке российских мужчин встречаемость данного

аллеля в общей выборке пациентов с патозооспермией и в группе контроля равнялась 8%, у мужчин с доказанной фертильностью – 11%. При азооспермии его частота являлась наибольшей (18%), а наименьшей – при олигозооспермией тяжелой степени (2%).

Согласно имеющимся у нас сведениям другие авторы, в том числе исследовавшие российские и украинские выборки [18, 19], не свидетельствовали о повышенной частоте данного аллеля у мужчин с патозооспермией в целом или при отдельных ее формах, а также его связи с нарушением сперматогенеза.

Следует отметить, что в исследованиях CAG-полиморфизма гена *AR* у мужчин с бесплодием в браке, описанных другими авторами, в качестве контроля использованы различные группы (мужчины с нормозооспермией, фертильные мужчины). Поэтому эти контрольные группы нельзя считать равнозначными. Так, нормозооспермия не исключает возможности проблем репродукции у супружеской пары, а также ее наличие необязательно соответствует мужской фертильности. И наоборот, мужчины с сохранной фертильностью могут иметь как нормозооспермию, так и различные формы патозооспермии (кроме тяжелых форм). Кроме того, при этом не учитываются состояние репродуктивного здоровья и фертильность супруги.

Таким образом, российские мужчины с патозооспермией, с нормозооспермией и фертильные имеют сходное распределение и частоту CAG-повторов гена *AR*. Наиболее высокая частота “коротких” и “длинных” повторов выявлена при олигозооспермии тяжелой степени, а аллеля  $(CAG)_n = 25$  при азооспермии. Требуются дальнейшие исследования влияния длинны полиглутаминового тракта на функцию андрогенового рецептора.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

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.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Plaseski T., Noveski P., Dimitrovski C. et al.* CAG repeat number in androgen receptor gene and male infertility //

- Balkan J. Med. Genet. 2007. V. 10. № 1. P. 19–24.  
<https://doi.org/10.2478/v10034-007-0003-8>
2. *La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D. et al.* Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy // *Nature*. 1991. V. 352. № 6330. P. 77–79.  
<https://doi.org/10.1038/352077a0>
  3. *Patrizio P., Leonard D.G., Chen K.L. et al.* Larger trinucleotide repeat size in the androgen receptor gene of infertile men with extremely severe oligozoospermia // *J. Androl.* 2001. V. 22. № 3. P. 444–448.  
<https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2001.tb02200.x>
  4. *Lubahn D.B., Joseph D.R., Sullivan P.M. et al.* Cloning of the human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome // *Science*. 1988. V. 240. P. 4850. № 327–330.  
<https://doi.org/10.1126/science.3353727>
  5. *Fratta P., Collins T., Pemble S. et al.* Sequencing analysis of the spinal bulbar muscular atrophy CAG expansion reveals absence of repeat interruptions // *Neurobiol. Aging*. 2014. V. 35. № 2. P. 443.e1–e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.015>
  6. *Tse J.Y., Liu V.W., Yeung W.S. et al.* Molecular analysis of the androgen receptor gene in Hong Kong Chinese infertile men // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2003. V. 20. № 6. P. 227–233.  
<https://doi.org/10.1023/A:1024107528283>
  7. *Mifsud A., Sim C.K., Boettger-Tong H. et al.* Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility // *Fertil. Steril.* 2001. V. 75. № 2. P. 275–281.  
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01693-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01693-9)
  8. *Komori S., Kasumi H., Kanazawa R. et al.* CAG repeat length in the androgen receptor gene of infertile Japanese males with oligozoospermia // *Mol. Hum. Reprod.* 1999. V. 5. № 1. P. 14–16.  
<https://doi.org/10.1093/molehr/5.1.14>
  9. *Dowsing A.T., Yong E.L., Clark M. et al.* Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene // *Lancet*. 1999. V. 354. № 9179. P. 640–643.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08413-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08413-X)
  10. *Kukuvitis A., Georgiou I., Bouba I. et al.* Association of oestrogen receptor  $\alpha$  polymorphisms and androgen receptor CAG trinucleotide repeats with male infertility: a study in 109 Greek infertile men // *Int. J. Androl.* 2002. V. 25. № 3. P. 149–152.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2002.00339.x>
  11. *Wallerand H., Rémy-Martin A., Chabannes E. et al.* Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility // *Fertil. Steril.* 2001. V. 76. № 4. P. 769–774.  
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01987-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01987-2)
  12. *Giwerzman Y.L., Xu C., Arver S. et al.* No association between the androgen receptor gene CAG repeat and impaired sperm production in Swedish men // *Clin. Genet.* 1998. V. 54. № 5. P. 435–436.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1998.tb03759.x>
  13. *Lund A., Tapanainen J.S., Lähdetie J. et al.* Long CAG repeats in the AR gene are not associated with infertility in Finnish males // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2003. V. 82. № 2. P. 162–166.  
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2003.00068.x>
  14. *Dadze S., Wieland C., Jakubiczka S. et al.* The size of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene shows no significant relationship to impaired spermatogenesis in an infertile Caucosoid sample of German origin // *Mol. Hum. Reprod.* 2000. V. 6. № 3. P. 207–214.
  15. *Thangaraj K., Joshi M.B., Reddy A.G. et al.* CAG repeat expansion in the androgen receptor gene is not associated with male infertility in Indian populations // *J. Androl.* 2002. V. 23. № 6. P. 815–818.  
<https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2002.tb02338.x>
  16. *Ferlin A., Bartoloni L., Rizzo G. et al.* Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in idiopathic male infertility // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. V. 10. № 6. P. 417–421.  
<https://doi.org/10.1093/molehr/gah054>
  17. *Lavery R., Houghton J.A., Nolan A. et al.* CAG repeat length in an infertile male population of Irish origin // *Genetica*. 2005. V. 123. № 3. P. 295–302.  
<https://doi.org/10.1007/s10709-004-5091-8>
  18. *Михайленко Д.С., Бабенко О.В., Никифорова О.К. и др.* Молекулярно-генетический анализ области *AZF*, гена *CFTR* и CAG-повтора гена *AR* у мужчин с бесплодием // *Проблемы репродукции*. 2005. № 6. С. 52–55.
  19. *Фесай О.А., Кравченко С.А., Тыркус М.Я. и др.* CAG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигозооспермией из Украины // *Цитология и генетика*. 2009. Т. 43. № 6. С. 45–51.
  20. *Щагина О.А., Миронович О.Л., Забненкова В.В. и др.* Экспансия CAG-повтора в экзоне 1 гена *AR* у больных спинальной амиотрофией // *Мед. генетика*. 2017. Т. 16. № 9. С. 31–36.
  21. *Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. С. 291.*
  22. *Pan B., Li R., Chen Y. et al.* Androgen receptor (AR)-CAG trinucleotide repeat length and idiopathic male infertility: a case-control trial and a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95. № 10. P. e2878.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002878>
  23. *Tse J.Y.M., Liu V.W.S., Yeung W.S.B. et al.* Molecular analysis of the androgen receptor gene in Hong Kong Chinese infertile men // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2003. V. 20. № 6. P. 227–233.  
<https://doi.org/10.1023/a:1024107528283>
  24. *O'Hara L., Smith L.B.* Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. V. 29. № 4. P. 595–605.  
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.006>
  25. *Batiha O., Haifawi S., Al-Smadi M. et al.* Molecular analysis of CAG repeat length of the androgen receptor gene and Y chromosome microdeletions among Jordanian azoospermic infertile males // *Andrologia*. 2018. V. 50. № 4. P. e12979.  
<https://doi.org/10.1111/and.12979>
  26. *Nenonen H.A., Giwerzman A., Hallengren E. et al.* Non-linear association between androgen receptor CAG repeat length and risk of male subfertility: a meta-analysis // *Int. J. Androl.* 2011. V. 34. № 4. P. 327–332.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01084.x>

## CAG-Repeats Polymorphism in Exon 1 of the Androgen Receptor Gene in Russian Men with Various Forms of Pathozoospermia

L. P. Melikyan<sup>a</sup>, E. A. Bliznetz<sup>a</sup>, A. V. Polyakov<sup>a</sup>, O. L. Mironovich<sup>a</sup>, I. A. Kuznetsova<sup>a</sup>, T. M. Sorokina<sup>a</sup>, M. I. Shtaut<sup>a</sup>, A. O. Sedova<sup>a</sup>, L. F. Kurilo<sup>a</sup>, O. A. Solovova<sup>a</sup>, and V. B. Chernykh<sup>a</sup>, \*

<sup>a</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

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

CAG polymorphism in the exon 1 of the androgen receptor gene (*AR/HUMARA*), is associated with pathozoospermia and male infertility, but its effect on spermatogenesis and male fertility is not well understood. The article presents the results of a study of CAG-repeats polymorphism of the *AR* gene in Russian patients with pathozoospermia ( $n = 591$ ), fertile men ( $n = 286$ ), and normozoospermic men/control ( $n = 131$ ). Comparative analysis showed no significant differences in frequencies of “medium” ( $n = 19–25$ ), “long” ( $n \geq 26$ ) and “short” ( $n \leq 18$ ) alleles between groups of patients with various forms of pathozoospermia. A statistically significant ( $p < 0.01$ ) differences were found between the group with severe oligozoospermia and the control for the prevalence of “long” and “short” CAG alleles, as well as the frequency of CAG<sub>n</sub> = 25 allele between azoospermic (18.1%) and severe oligozoospermic (2.6%) men.

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