

## REFERENCES

1. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Ziatdinov V.B., Magerramov Sh.V., Khusainova R.M., Trankvilevsky D.V. Analysis of the Epidemiological Situation of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2022 and Forecast of its Development for 2023. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2023;(1):85-95. (In Russ.)
2. Savitskaya T.A., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Khusainova R.M., Agafonova E.V., Tyurin Yu.A., Murzabaeva R.T., Valishin D.A. Epidemiological and clinical aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome at the present stage. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (2): 59–67. (In Russ)
3. Davidiuk Y.N. [et al.] Genetic Diversity of Puumala Virus Isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia. BioNanoScience. 2017;7(2):309-312. (in Engl) DOI: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9>
4. Sirotin B.Z., Fazlyeva R.M. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (Hemorrhagic fever with renal syndrome). v kn. Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo: pod red. N.A. Mukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009:548-561. (In Russ).
5. Pavelkina V. F., Uskova Yu. G. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. Vestnik Mordovskogo universiteta = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):315–329. (In Russ)
6. Borodina, Zh.I. Nekotorye kliniko-patogeneticheskie aspekty intoksikatsii pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom (Some clinical and pathogenetic aspects of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2018:24. (In Russ).
7. Kamenshchikova, T.M. Kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika porazheniya pecheni u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Clinical and pathogenetic characteristics of liver damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk, 2020:26. (In Russ).
8. Ibragimov, B.A. Kliniko-biokhimicheskaya kharakteristika funktsional'nogo sostoyaniya pecheni u lits, perenesshikh gemorragicheskuyu likhoradku s pochechnym sindromom (Clinical and pathogenetic characteristics of liver damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk, 2014:23. (In Russ).
9. Uskova Yu.G. [et al.] Otsenka endogennoi intoksikatsii pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom srednetyazheloi i tyazheloi formy (Evaluation of endogenous intoxication in hemorrhagic fever with moderate and severe renal syndrome). Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri. 2014;10(3 (52)):81-82. (In Russ).
10. Miller Yu.I., Dobretsov G.E. Molekulyarnye osnovy flyuorescentnogo metoda opredeleniya svyazyvayushchei emkosti al'bmina syvorotki krovi (The molecular basis of the fluorescent method for determining the binding capacity of serum albumin) Klin. lab. diag. 1994;5:20-22. (In Russ).
11. Mukhetdinova G.A. [et al.] Assessment the role of the c-reactive protein at hemorrhagic fever with renal syndrome. Modern problems of science and education. 2012;2. (In Russ) DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5749>
12. Afanas'eva V.I. [et al.] Osobennosti klinicheskikh proyavlenii gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom (GLPS) v Primorskom krae (Features of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Primorsky Krai). Dezinfektsionnoe delo. 2011;2:22-25. (In Russ).
13. Uskova Yu. G., Pavelkina V.F. Optimizing the pathogenetic therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome. Practical medicine. 2019;17(8):90-96 (In Russ) DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-90-96
14. Evseev, A.N. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Pato-i morfogenez, makro- i mikroskopicheskoe issledovanie (Hemorrhagic fever with renal syndrome. Pathogenesis and morphogenesis, macro- and microscopic examination): monografiya. Khabarovsk: OOO «Omega-Press», 2010:296. (In Russ).
15. Laseeva, M.G., Pavelkina V.F. Sovershenstvovanie diagnostiki intoksikatsionnogo sindroma u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Improving the diagnosis of intoxication syndrome in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome). Med. al'manakh. 2011;4:105-108. (In Russ).
16. Pavelkina, V.F. Kliniko-patogeneticheskie aspekty endogennoi intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolevaniyakh virusnoi i bakterial'noi etiologii (Clinical and pathogenetic aspects of endogenous intoxication and its correction in diseases of viral and bacterial etiology): avtoref. dis. d-ra med. nauk. Moskva, 2010:48. (In Russ).
17. Khasanova, G.M. Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Comprehensive rehabilitation of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome). Ufa: Izd-vo BashGU, 2011: 272. (In Russ).

УДК 616-092.6 – 616-01/-099

© Коллектив авторов, 2024

Э.Ф. Галимова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Громенко<sup>2</sup>, А.А. Байгильдина<sup>3</sup>, К.Ш. Галимов<sup>4</sup>,  
П.Ф. Литвицкий<sup>4</sup>, К.А. Бикметов<sup>1</sup>, Ш.Н. Галимов<sup>1</sup>, В.Н. Павлов<sup>1</sup>

# АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ

## RS25487 И RS415407 ГЕНА БЕЛКА СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр «Семья»», г. Уфа

<sup>3</sup>St. Joseph University, Dar es Salaam, Tanzania

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва

*Цель.* Изучение роли полиморфизмов гена системы репарации ДНК XRCC1 rs25487 и rs415407 как факторов риска мужского бесплодия.

*Материал и методы.* Исследование проведено на базе клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) «Семья» г. Уфы. Обследовано 197 мужчин репродуктивного возраста. Основную группу составили 112 бесплодных пациентов, группу сравнения – 85 фертильных мужчин. Анализ спермограммы выполнен в соответствии с протоколом ВОЗ (2010). ДНК выделяли из спермы с помощью набора QIAamp DNA Micro Kit. Определение генотипов полиморфных локусов в гене XRCC1 проводили методом дискриминации аллелей TaqMan. Анализ осуществляли на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System. Результаты аллельной дискриминации проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Real-Time PCR Detection System.

**Результаты.** Показано, что генотип *rs25487\*GG* и аллель *rs25487\*G* являются маркерами повышенного риска идиопатического бесплодия, а генотип *rs25487\*AA* и аллель *rs25487\*A* ассоциированы с пониженным риском снижения фертильности.

**Заключение.** Полиморфизмы генов системы репарации ДНК ассоциированы с репродуктивным статусом мужчин. Полученные данные являются доказательством, что полиморфные варианты гена белка XRCC1 способствуют повышению риска развития патоспермии.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, эякулят, полиморфные варианты *rs25487* и *rs415407* гена XRCC1.

E.F. Galimova, Yu.Yu. Gromenko, A.A. Baigildina, K.Sh. Galimov,  
P.F. Litvitsky, K.A. Bikmetov, Sh.N. Galimov, V.N. Pavlov

# ASSOCIATION OF RS25487 AND RS415407 POLYMORPHISM OF THE XRCC1 DNA REPAIR SYSTEM PROTEIN GENE WITH THE RISK OF DEVELOPING AUTOPATHIC INFERTILITY

**The aim:** to study the role of DNA repair system gene polymorphisms XRCC1 *rs25487* and *rs415407* as risk factors for male infertility.

**Material and methods.** The study was conducted at the ART clinic «Family» in Ufa. 197 men of reproductive age were examined. The main group consisted of 112 infertile patients, the comparison group – 85 fertile men. Sperm analysis was performed in accordance with the WHO protocol (2010). DNA was isolated from sperm using the QIAamp DNA Micro Kit. Determination of the genotypes of polymorphic loci gene XRCC1 was performed using the TaqMan allele discrimination method. Allelic discrimination analysis was performed on the CFX96 Real-Time PCR Detection System. The results of allelic discrimination were analyzed using the CFX96 Real-Time PCR Detection System software.

**Results.** It was found that the *rs25487\*GG* genotype and *rs25487\*G* allele are markers of an increased risk of autopathic male infertility, while the *rs25487\*AA* genotype and *rs25487\*A* allele are associated with a reduced risk of decreased fertility.

**Conclusion.** Polymorphisms of the genes of the DNA repair system are associated with the reproductive status of men. The obtained data are evidence that polymorphic variants of the XRCC1 protein gene contribute to an increased risk of pathospermia.

**Key words:** male infertility, ejaculate, polymorphic variants of *rs25487* and *rs415407* of the XRCC1 gene.

Многочисленные исследования, проводимые в области андрологии и репродуктивной медицины, показывают, что патология сперматогенеза, а также проблемы, связанные с их адекватной коррекцией, могут быть обусловлены дефектами репарации ДНК [1-5]. ДНК, несмотря на присущую ей стабильность, нередко повреждается реактивными метаболитами, которые либо генерируются эндогенно, либо поступают из экзогенных источников, что требует эффективных систем восстановления, чтобы избежать передачи поврежденной ДНК в ходе последующих циклов деления клеток.

Нарушение процессов восстановления ДНК усиливает повреждения генома зародышевых клеток. Прецизионная репарация ДНК играет центральную роль в поддержании целостности генома сперматозоидов. Неправильное функционирование репаративных механизмов может инициировать каскадные процессы, в результате которых происходит накопление мутаций и других генетических аномалий. Данные изменения не только затрудняют нормальное созревание и функциональную активность сперматозоидов, но также могут привести к более серьезным последствиям, включая бесплодие.

Следовательно, система восстановления повреждений ДНК представляется одним из ключевых элементов, обеспечивающих поддержание оплодотворяющей способности эякулята. Эффективная работа этих механизмов является необходимым условием для успешной передачи генетической информации и, соответственно, самой возможности репродукции.

Ключевым фактором репарации ДНК является белок XRCC1, который совместно с НАД-зависимой полиАДФ-рибозополимеразой (PARP) необходим для коррекции разрывов полинуклеотидной цепи, тем самым играя центральную роль в поддержании генетической стабильности [6]. Благодаря действию белка XRCC1 в сочетании с активностью PARP, клетки имеют возможность восстанавливать повреждения, что обеспечивает их жизнеспособность и защиту от мутаций, которые могут привести к развитию бесплодия.

При повреждениях ДНК белок XRCC1 направляет сборку механизма репарации одноцепочечных разрывов в репликативную вилку, что прерывает дальнейший синтез ДНК. Это происходит до тех пор, пока ДНК не будет эффективно репарирована. Дефицит белка XRCC1 приводит к задержке воссоединения одноцепочечных разрывов, индукции мутаций, увеличению скорости обмена сестринскими хроматидами, а также к гиперчувствительности к химиотерапевтическим препаратам, к ионизирующему излучению и другим экстремальным воздействиям, что подчеркивает его важность в репарации ДНК.

Данные о связи полиморфизмов генов репарации ДНК с патоспермией немногочисленны и противоречивы. Изучение состояния этой системы при инфертильности может дать важную информацию для оценки риска возникновения нарушений сперматогенеза с целью дальнейшей профилактики.

Цель исследования: изучение роли полиморфизмов гена системы репарации ДНК XRCC1 *rs25487* и *rs415407* как факторов риска мужского бесплодия.

## Материал и методы

В исследование включено 197 мужчин в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст –  $32,3 \pm 3,6$  года), обратившихся в клинику вспомогательных репродуктивных технологий «Семья» г. Уфы. В соответствии с критериями включения/исключения в исследование сформированы группы пациентов с нормоспермией – 70, с патоспермией – 42. Группу сравнения составили 85 мужчин, имевших от 1 до 3 здоровых детей, из числа доноров спермы. У всех пациентов проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование с анализом эякулята. Анализ спермограммы выполнен в соответствии с протоколом ВОЗ (2010).

Тотальную геномную ДНК выделяли из нативного эякулята с помощью набора реагентов для определения малых количеств ДНК QIAamp DNA Micro Kit. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались путем измерения оптической плотности с использованием спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific). Определение генотипов полиморфных локусов в гене белка репарации

ДНК XRCC1 осуществлялось с помощью метода дискриминации аллелей TaqMan. Анализ аллельной дискриминации проводили с использованием прибора CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad). Результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Real-Time PCR Detection System.

Для анализа результатов использовалось программное обеспечение MS Excel (Microsoft). Для сравнения частот мутаций между группами пациентов применялся статистический тест  $\chi^2$  (P) для  $2 \times 2$  таблиц сопряженности с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Связь между переменными оценивалась с помощью показателя соотношения шансов (odds ratio, OR).

## Результаты и обсуждение

Результаты анализа полиморфных локусов гена XRCC1 у пациентов с нормо- и патоспермией и в группе фертильных мужчин, а также их ассоциаций с риском развития бесплодия представлены в таблице.

Таблица

Частоты генотипов полиморфных локусов rs25487 и rs415407 гена XRCC1 у здоровых мужчин и пациентов с бесплодием

SNP	Изменения последовательности ДНК (изменения в структуре белке)	Генотипы	Пациенты с нормоспермией, N=80 (%)	Пациенты с патоспермией, N=42 (%)	Группа фертильных мужчин N=91	$\chi^2$ P-value (OR, 95% CI)
rs25487	c.1196A>G (Arg399Gln)	AA AG GG	27 (33%) 42 (52,5%) 11 (13,75%)	6 (17,6%) 23 (54,8%) 13 (28,7%)	31 (34%) 49 (53,8%) 11 (12%)	Для AA: P=0,03 OR=0,33 95%CI=0,12-0,87  Для GG: P=0,03 OR=2,8 95%CI=1,13-7,00
rs415407	g.56119129A>C	AA AC CC	22 (27,3%) 40 (49,8%) 18 (22,2%)	11 (26,2%) 22 (52,4%) 9 (21,4%)	25 (27,5%) 43 (47,3%) 23 (25,2%)	P>0,05

При патологии спермограммы наиболее часто обнаруживался генотип *rs25487\*AG* полиморфного локуса *rs25487* (54,8%). У пациентов с нормоспермией данный генотип встречался реже (52,5%), как и в группе доноров (53,8%), различия недостоверны ( $p>0,05$ ). Генотип *rs25487\*AA* встречался статистически значимо чаще у мужчин с нормоспермией по сравнению с мужчинами с патоспермией. Его частота при нормоспермии составила 33%, при патоспермии – 17,6%, различия статистически значимы ( $p=0,03$ ). Таким образом, генотип *rs25487\*AA* является маркером пониженного риска бесплодия у мужчин ( $OR=0,3$ ,  $95\%CI=0,12-0,87$ ).

Генотип *rs25487\*GG* чаще встречался у пациентов с патоспермией (28,7%) по сравнению с мужчинами с нормоспермией (13,75%)

и мужчинами фертильной группы (12%),  $p<0,05$ . Следовательно, генотип *rs25487\*GG* можно рассматривать в качестве индикатора высокого риска мужского бесплодия ( $OR=2,8$ ,  $95\%CI=1,13-7,00$ ).

Частота аллелей статистически значимо различалась у пациентов с бесплодием при разной степени патологии спермиограммы. Частота аллеля *rs25487\*A* составляла 42% и 58% при патоспермии и нормоспермии соответственно, а частота аллеля *rs25487\*G* – 60% и 40%, соответственно. Следовательно, аллель *rs25487\*A* является маркером низкого риска бесплодия ( $p=0,007$ ,  $OR=0,48$ ,  $95\%CI=0,28-0,82$ ), а аллель *rs25487\*G* – маркером высокого риска бесплодия ( $p=0,007$ ,  $OR=2,1$ ,  $95\%CI=1,23-3,59$ ).

При анализе полиморфного локуса *rs415407* гена *XRCC1* обнаружено, что для па-

тоспермии характерен генотип *rs415407\*AC* (52,4%). Генотип *rs415407\*AA* полиморфного локуса *rs415407* выявлялся у мужчин с нормоспермией в 27,3%, у пациентов с патоспермией – в 26,2% ( $P>0,05$ ). У фертильных мужчин генотип *rs415407\*CC* обнаружен в 25,2%, у индивидов с нормоспермией – в 22,2%, а у пациентов с патоспермией – в 21,4%.

Таким образом, наше исследование свидетельствует о наличии ассоциации полиморфных локусов гена *XRCC1* с риском развития идиопатического бесплодия. Генотипы *rs25487\*AA* и аллель *rs25487\*A* гена *XRCC1* обладают защитным эффектом относительно риска развития патологии спермограммы.

Установлено также наличие прямой связи полиморфизма *XRCC1* Arg399Gln с морфокинетическими и функциональными характеристиками сперматозоидов (с двигательной активностью, жизнеспособностью, дефектами головки, жгутика и др.). Ассоциации генотипа *rs25487\*GG* и аллеля G имели противоположный характер.

Кроме того, показано, что частота генотипа AA у пациентов с патоспермией по сравнению с нормоспермией сопряжена со сдвигами редокс-потенциала гамет, а также с динамикой экспрессии некоторых микроРНК [7,8].

Практически любая модификация гена *XRCC1* ввиду полиморфизма Arg399Gln с заменой аргинина на глутаминовую кислоту снижает фертильность и повышает вероятность развития бесплодия. Генотип AA имеет тесную связь с риском азооспермии неизвестного генеза у большинства коренных китайцев [9]. По другим сведениям, генотипы AA и GG в различных популяциях связаны с низким риском бесплодия, однако по данным последнего аналитического обзора значимая связь между полиморфизмом *XRCC1* Arg399Gln и бесплодием в общей выборке отсутствует [10]. Это может быть обусловлено этническими особенностями зависимости степени выраженности бесплодия от характера SNP этого гена.

Показано также, что полиморфизмы *XRCC1* модифицируют риски как мужского, так и женского бесплодия без значительного влияния на прогнозируемые взаимодействия этой системы репарации ДНК с другими факторами, в частности с воздействием распространенных загрязнителей окружающей среды класса полициклических ароматических углеводородов [11].

Продемонстрированная в нашей работе связь полиморфных вариантов гена белка системы репарации ДНК *XRCC1* с нарушениями сперматогенеза может быть использована для разработки информативных биомаркеров диагностики мужской фертильности в профильных клиниках [12].

Ещё одним направлением использования результатов настоящей работы является совершенствование стандартных технологий селекции сперматозоидов, поскольку существующие методы не всегда способны эффективно дифференцировать гаметы с поврежденным генетическим материалом. Несмотря на необходимость продолжения дальнейших исследований, можно утверждать, что значение молекулярных и генетических предикторов в клинической практике наряду с применением микрофлюидных чипов, в частности для оптимизации программ ВРТ, в ближайшее время будет только возрастать [13].

Перспективными также представляются исследования по этой проблематике, проведенные с помощью методов компьютерного моделирования (*in silico*) в связи со сложностью описываемых процессов, мультикомпонентным составом систем репарации ДНК, включающих как минимум пять основных ферментативных путей модификации полинуклеотидной цепи, что существенно затрудняет интерпретацию первичных результатов, особенно при воздействии фоновых факторов внешней среды низкой интенсивности [11].

#### Сведения об авторах статьи:

**Галимова Эльмира Фанисовна** – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

**Громенко Юлия Юрьевна** – к.м.н., главный врач ООО «Медицинский центр Семья». Адрес: 450075, г. Уфа, пр-т Октября, 73/1. E-mail: info@medufa.ru.

**Байгильдина Асия Ахметовна** – д.м.н., профессор, head of Biochemistry department Saint Joseph University in Tanzania (SJUIT), College of health and allied sciences. Адрес: Dar es Salaam, United Republic of Tanzania. P.O. Box 11007. E-mail: hod\_biochemistry@sjchs.sjuit.ac.tz.

**Галимов Камил Шамильевич** – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: kamil9819@mail.ru.

**Литвицкий Петр Францевич** – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: litvicki@mma.ru.

**Бикметов Камил Альбертович** – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: erbikmetova@mail.ru.

**Галимов Шамиль Нариманович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sngalim@mail.ru.

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой урологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The definition of unexplained infertility: A systematic review / C. Raperport, J. Desai, D. Qureshi [et al.] // BJOG. – 2023. – Vol. 131. – № 7. – P. 880-897. Doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility / S.N. Galimov, E.F. Galimova, J.Y. Gromenko [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 148. – P. 103383.
3. Wagner, A. Towards a Multi-Omics of Male Infertility / A. Wagner, A. Turk, T. Kunej // World J. Mens Health. – 2023. – Vol. 41. – P. 272-288. DOI: 10.5534/wjmh.220186.
4. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Р.М. Ахметов, Э.Ф. Галимова [и др.] // Урология. – 2017. – № 2. – С. 88-92.
5. Галимова, Э.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы функционирования мужской репродуктивной системы в условиях экстремальных и фоновых воздействий различной природы и интенсивности: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2016. – 247 с.
6. Gunes, S. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility / S. Gunes, M. Al-Sadaan, A. Agarwal // Reproductive BioMedicine Online. – 2015. – Vol. 31. – № 3. – P. 309-319.
7. Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия / Литвицкий П.Ф. [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 72-79.
8. Экспрессия экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 при мужском бесплодии: связь с морфокинетическими параметрами и фрагментацией ДНК сперматозоидов / Ш. Н. Галимов, Э. Ф. Галимова, И. Р. Гилязова и др.] // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 34-42.
9. Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphisms and infertility with idiopathic azoospermia in northern Chinese Han males / L. Zheng, X. Wang, D. Zhou [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 402-407.
10. Association between polymorphisms in the XRCC1 gene and male infertility risk: A meta-analysis / Z. Liu, L. Lin, X. Yao, J. Xing // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99. – № 18. – P. e20008.
11. Sahota, J. XRCC1 Polymorphisms p.Arg194Trp, p.Arg280His, and p.Arg399Gln, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, and Infertility: A Case-Control and In Silico Study / J. Sahota, K. Guleria, V. Sambyal // Biochem Genet. – 2024. Doi: 10.1007/s10528-024-10743-3.
12. Способ прогнозирования риска развития мужского бесплодия на основе ассоциации с полиморфным вариантом rs25487 гена белка репарации ДНК XRCC1: патент № 2827620 Рос. Федерация; заявл. 20.02.2024; опубл. 30.09.2024.
13. Advanced Sperm Selection Techniques for Assisted / Cariati F., Orsi M., Bagnulo F. [et al.] // Reproduction. – J Pers Med. – 2024. – Vol. 14. – № 7. – P. 726.

## REFERENCES

1. Raperport C., Desai J., Qureshi D. [et al.]. The definition of unexplained infertility: A systematic review. BJOG. 2023; 131(7):880-897. (in Engl) Doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. Galimov S.N., Galimova E.F., Gromenko J.Y. [et al.]. The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility. Journal of Reproductive Immunology. 2021;148:103383. (in Engl)
3. Wagner A., Turk A., Kunej T. Towards a Multi-Omics of Male Infertility. World J. Mens Health; 2023(41):272-288. (in Engl) Doi: 10.5534/wjmh.220186.
4. Galimov Sh.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F. [et al.]. Molecular aspects of the effect of complex Speroton on male fertility in idiopathic infertility. Urology. 2017;2:88-92. (in Russ)
5. Galimova, Je.F. Molekuljarnye i kletochnye mehanizmy funkcionirovaniya muzhskoj reproduktivnoj sistemy v uslovijah jekstremal'nyh i fonovyh vozdeystvij razlichnoj prirody i intensivnosti (Molecular and cellular mechanisms of functioning of the male reproductive system under extreme and background influences of different nature and intensity): dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016:247 (in Russ)
6. Gunes S., Al-Sadaan M., Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. Reproductive BioMedicine Online. 2015; 31(3):309-319. (in Engl)
7. Litvitsky P.F. [et al.]. The role of sperm mitochondria in the occurrence and development of male infertility. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2022;66(2):72-79. (in Russ)
8. Galimov Sh.N., Galimova E.F., Gilyazova I.R. Expression of exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in male infertility: relationship with morphokinetic parameters and sperm DNA fragmentation. Urology Herald. 2024;12(4):34-42. (in Russ)
9. Zheng L., Wang X., Zhou D. [et al.]. Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphisms and infertility with idiopathic azoospermia in northern Chinese Han males. Reproductive BioMedicine Online. 2012; 25(4): 402-407. (in Engl)
10. Liu Z., Lin L., Yao X., Xing J. Association between polymorphisms in the XRCC1 gene and male infertility risk: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020; 99(18):e20008. (in Engl)
11. Sahota J., Guleria K., Sambyal V. XRCC1 Polymorphisms p.Arg194Trp, p.Arg280His, and p.Arg399Gln, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, and Infertility: A Case-Control and In Silico Study. Biochem Genet. (in Engl) Doi: 10.1007/s10528-024-10743-3.
12. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya muzhskogo besplodija na osnove associacii s polimorfny variantom rs25487 gena belka reparacii DNK XRCC1 (Method for predicting risk of developing male infertility based on association with polymorphic variant rs25487 of XRCC1 DNA repair protein gene): patent № 2827620 Ros. Federacija; zjavl. 20.02.2024; opubl. 30.09.2024. (in Russ)
13. Cariati F., Orsi M., Bagnulo F. [et al.]. Advanced Sperm Selection Techniques for Assisted. Reproduction. J Pers Med. 2024;14(7):726. (in Engl)

УДК 616.31-022

© Коллектив авторов, 2024

Е.А. Леонтьева, М.Н. Суворова, Г.В. Емелина, А.В. Теплова  
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**  
**СОДЕРЖИМОГО ДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ И ПАРОДОНТАЛЬНОГО**  
**КАРМАНА У ЛИЦ С РАЗНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ТУГОУХОСТИ**  
*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза*

Значимость молекулярно-ориентированных и генетически обоснованных анализов, направленных на исследование десневой борозды и пародонтального кармана, становится важным направлением в науке, особенно в контексте понимания связи между здоровьем зубоальвеолярной структуры и множественными общесистемными патологиями.

*Цель исследования* – выявление возможных механизмов взаимосвязи между степенью тяжести тугоухости и пародонтогенной полости рта.