



**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ.
ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА Ile462Val ГЕНА
CYP1A1 В ФОРМИРОВАНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ.**

Иргашев Д.С.¹, Гасанова Ш.С.¹, Бобоев К.Т.²

¹СП ООО «Doctor-D-IVF»

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии,
Министерства здравоохранения республики Узбекистан

✓ **Резюме**

Мужское бесплодие представляет собой актуальную проблему современной андрологии и вносит существенный вклад (около 50%) в той или иной форме бесплодных браков и примерно 8-12% пар детородного возраста во всем мире страдают данной патологией. Самыми частыми геномными изменениями, обуславливающими нарушения репродуктивной функции у мужчин, являются количественные нарушения половых хромосом. Существенным фактором, формирования мужского бесплодия с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов детоксикации ксенобиотиков. Проведен анализ роли полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Полученные результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма на экспрессию цитохрома CYP1A1.

Ключевые слова: мужское бесплодие, гены биотрансформации ксенобиотиков, хромосомные мутации, необструктивная азооспермия, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), цитохром P450.

**MOLECULAR GENETIC BASIS OF MALE INFERTILITY
Ile462Val POLYMORPHISM OF THE CYP1A1 GENE IN THE DEVELOPMENT OF MALE
INFERTILITY**

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

1- «Doctor-D-IVF» LLC

2-Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology

✓ **Resume**

Male infertility is an actual problem of modern andrology and makes a significant contribution (about 50%) to infertile marriages and approximately 8-12% of couples worldwide suffer from this pathology. The most common genomic changes that cause reproductive disorders in men are quantitative disorders of sex chromosomes. An essential factor in the formation of male infertility from the standpoint of evidence-based medicine are disorders in the system of xenobiotic detoxification genes. The role of the Ile462Val polymorphism of the CYP1A1 gene in the formation of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The obtained results of the study indirectly indicate the dysregulatory effect of the unfavorable allelic variant of this polymorphism on the expression of cytochrome CYP1A1.

Keywords: male infertility, xenobiotic biotransformation genes, chromosomal mutations, non-obstructive azoospermia, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), cytochrome P450.

ERKAK BEPUSHTLIGINING MOLEKULAR GENETIK ASOSLARI ERKAK BEPUSHTLIGI SHAKLLANISHIDA CYP1A1 GENINING Ile462Val POLIMORFIZMINING TARQALISHINING XUSUSIYATLARI

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

¹"Doctor D-IVF" MChJ

²Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

✓ Rezyume

Erkaklarning bepushtligi zamonaviy andrologiyaning dolzarb muammosi bo'lib, bepushtlik nikohlariga katta hissa qo'shadi (taxminan 50%) va butun dunyo bo'ylab er-xotinlarning taxminan 8-12% ushbu patologiyadan aziyat chekmoqda. Erkaklarda reproduktiv kasalliklarga olib keladigan eng keng tarqalgan genomik o'zgarishlar jinsiy xromosomalarning miqdoriy buzilishlaridir. Dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtai nazaridan erkaklar bepushtligini shakllantirishning muhim omili ksenobiotiklarni zararsizlantirish genlari tizimidagi buzilishlardir. CYP1A1 genining Ile462Val polimorfizmining erkaklar bepushtligining shakllanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Olingan tadqiqot natijalari bilvosita ushbu polimorfizmning noqulay allel variantining CYP1A1 sitoxromini ifodalashda tartibga soluvchi ta'sirini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: erkaklarning bepushtligi, ksenobiotik biotransformatsiya genlari, xromosoma mutatsiyalari, obstruktiv bo'lmagan azospermiya, polisiklik aromatik uglevodorodlar (PAU), sitoxrom P450.

Актуальность

Бесплодие — это распространенное, многофакторное патологическое состояние, которое встречается у 8-12% пар во всем мире [1]. По данным различных авторов мужской фактор встречается почти у 50% [2] пар в качестве основной или вспомогательной причины.

Мужское бесплодие подразделяется на четыре основные этиологические категории: количественные дефекты сперматогенеза; обструкция или дисфункция протоков; нарушения гипоталамо-гипофизарной оси; и качественные дефекты сперматогенеза.

Как известно, нарушение репродуктивной функции у мужчин может быть вызвано генетическими [1], средовыми факторами, а также их сочетанием. К генетическим факторам нарушения фертильности относят хромосомные (геномные) и генные мутации, эпигенетические изменения. Самыми частыми геномными изменениями, обуславливающими нарушения репродуктивной функции у мужчин, являются количественные нарушения половых хромосом (синдром Клайнфельтера, гоносомный мозаицизм, сбалансированные структурные перестройки хромосом и несбалансированные перестройки хромосом, вариации числа копий и т.д.) [3,4].

Хромосомные аномалии варьируют от 5% до 15% у бесплодных мужчин, при этом наибольшая распространенность приходится на мужчин с полным отсутствием сперматогенеза. Анеуплоидия является одной из наиболее распространенных хромосомных аномалий у бесплодных мужчин и обычно связана с необструктивной азооспермией (НОА) [5,6]. Необструктивная азооспермия (НОА) — наиболее тяжелая форма мужского бесплодия, характеризующаяся полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте. Синдром Клайнфельтера (СК) — одно из наиболее распространенных врожденных генетических заболеваний. Частота у новорожденных мальчиков составляет 0,1—0,2%; возрастает до 3—4% среди бесплодных мужчин и у пациентов с азооспермией диагностируется в 12-14% случаев. [4] Синдром Клайнфельтера встречается у 1 из 7 среди мужчин с НОА. Наиболее часто (80—90%) при СК встречается кариотип 47, XXY. На оставшиеся 10—20% приходятся другие варианты анеуплоидии: 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY или мозаицизм 47, XXY/46, XY [5].

Помимо хромосомных числовых aberrаций, структурные aberrации, такие как делеции, дупликации, инверсии и транслокации, обычно наблюдаются в хромосомных аномалиях примерно у 5% бесплодных мужчин.

Клинический случай из практики

Больной: Мирзаев И. 1992 г.р., обратился в нашу клинику с жалобами на бесплодный брак – 2 года, брак – 1, не родственник. УФР - 5 раз в неделю. МЭ - 4 раза, суточный – 1 раз. Бреется 1 раз в 4 дня. ПК не были, ЗППП отрицает.

Status praesens: Общее состояние удовлетворительное. Телосложение инфантильное. Лицо обычное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Подкожно жировая клетчатка распределена по мужскому типу. Грудные железы: не увеличены. Мышечная система развита умеренно, ламбрекены (-). Грудное оволосение скудное.

Status localis: Половые органы развиты по мужскому типу. Характер лобкового оволосения по мужскому типу. Половой член среднего размера. Крайняя плоть обрезана. Наружное отверстие уретры без особенностей, выделений нет. Мошонка маленького размера, симметричная. Кожа мошонки чистая. Складчатость не выражена. Пигментация слабая. Яички овоидной формы, расположены в мошонке. Объем яичек уменьшен, мягкой-эластической консистенции, с гладкой поверхностью. Придатки яичка не увеличены, расположены симметрично, пальпируются, мягко-эластической консистенции. б/о. Семенной канатик б/о. Вены лозовидного сплетения не расширены. Проба Вальсальвы отрицательная.

Результаты обследований: Гормоны: ЛГ- 14,0МЕ/л, Тестостерон –7,2нмоль/л, ФСГ-22,3; Ингибин В -127,1 пг/мл, ПРЛ-224,6; ТТГ- 1,3

Нативная спермограмма после центрифугирования: Количество сперматозоидов - abs. Круглые клетки-850 тыс. Лецитиновые зерна-30-35, pH-7,0 Объем – 1,0 мл, Вязкость-0,8 см. Биохимия эякулята: альфа-глюкозидаза – 22,4 мЕд, фруктоза -18,0

УЗИ органов мошонки: объем яичек – правое – 2,97 куб. см, левое 4,48 куб.см.

AZF – в норме. Кариотип по лимфоцитам – мозаицизм 46, XY/47, XXУ

Мозаицизм (в основном 46, XY/47,XXУ) присутствует примерно у 10–20 % пациентов с СК и возникает либо из-за нерасхождения в раннем митотическом делении развивающейся зиготы 46,XY, либо из-за потери одной из X-хромосом зачатия 47,XXУ из-за отставания в анафазе.

Диагноз: МКБ. 10: N 46. Q 55.1.

Нарушение фертильности I. Необструктивная азооспермия. Ложный крипторхизм. Гипоплазия яичек. Синдром Клайнфельтера мозаичная форма 46,XY/47, XXУ.

Рекомендовано:

1. ЗГТ: Nebido 250 мг- 4.0 в/м каждые 3 месяца, 2-я инъекция через 6 недель, 3-я инъекция через 3 месяца

2. Андрофорт по 1 x 2 раза в день

3. Омега-3 100 мг по 1 x 1 раз в день после еды

4. L-карнитин 100мл – 10мл x1р/д

Через 6 месяцев после лечения: Гормоны: ЛГ-5,5 МЕ/л, Тестостерон -22,5 нмоль/л, ФСГ- 12,9 Ингибин В-141,3 пг/мл.

После пациенту было назначено:

1) Менопур 75ед x 3 р в нед

2) ХГ 2000 x 3р в нед.

Через 3 месяца после лечения: Нативная спермограмма: Количество сперматозоидов –1-2 в поле зрения. Круглые клетки-350 тыс. Лецитиновые зерна-25-30.

При необструктивной азооспермии сочетание микроTESE с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) дает пациентам возможность стать отцами[7].

Через 9 месяцев лечения пациенту было произведена микроTESE с последующим ИКСИ. Результат: 3 замороженных эмбриона. Рекомендовано: ПГД.

Особенности распространенности полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 среди здоровых мужчин и с бесплодием

В настоящее время проблемы здоровья населения страны, рождаемости и перспективы демографии — ключевые не только в Узбекистане, но и за рубежом. Неблагоприятные демографические показатели с устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения в последние десятилетия заставляют специалистов различного профиля (генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, гинекологов, урологов) обратиться к анализу факторов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодие. Согласно статистическим данным, частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется от 8 до

29%. В Европе бесплодием страдает около 10% супружеских пар, в США — 15%, в Канаде — 17% [8], доля бесплодных браков в России варьирует от 8,2 до 19,6% [9].

В ряде исследований сообщается об ухудшении качества спермы за последние 50 лет [10,11], и в этом снижении участвуют различные факторы, в том числе факторы окружающей среды и образа жизни [12]. Возросло число андрологических расстройств, а также морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически в 2 раза снизились количественные и качественные показатели сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека коррелирует с плохим качеством спермы, низкой частотой оплодотворения, нарушением преимплантационного развития, увеличением частоты выкидышей и повышенной частотой заболеваний у потомства [13]. Зародышевые клетки во время сперматогенеза постоянно подвергаются воздействию эндогенных и экзогенных агентов, которые вызывают различные повреждения ДНК. Было идентифицировано много экологических химических веществ с потенциалом генотоксичности сперматозоидов, среди которых полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) привлекают все больше и больше внимания, поскольку они широко распространены и вызывают повреждение ДНК посредством образования аддуктов ПАУ-ДНК.

Сообщается, что ПАУ вызывают окислительный стресс и аддукты ДНК, которые являются ранними маркерами генотоксичности сперматозоидов и мужского фактора бесплодия [14,15].

Полициклические ароматические углеводороды представляют собой группу токсичных, липофильных и разрушающих эндокринную систему химических веществ, которые широко распространены в окружающей среде [16]. Репродуктивные эндокринные разрушители могут изменять гормоны гипоталамуса/гипофиза и яичек, которые регулируют сперматогенез. Воздействие соединений, разрушающих эндокринную систему, может привести к недостаточности половых желез и/или бесплодию.

Пирен является одним из наиболее широко образующихся ПАУ в выбросах при сжигании бензина и дизельного топлива и основным источником ПАУ в городской среде.

Бензо-а-пирен (BaP) представляет собой полициклический ароматический углеводород (ПАУ), образующийся в результате неполного сгорания ископаемого топлива, табачного дыма, выхлопных газов дизельных двигателей и жареных пищевых продуктов [17]. Он увеличивает фрагментацию ДНК, способствуя генотоксичному повреждению. Кроме того, BaP изменяет гомеостаз внутриклеточного кальция, что приводит к преждевременной капацитации и ложной акросомной реакции. Наконец, он негативно влияет на подвижность сперматозоидов, изменяя функцию митохондрий и активируя проапоптотические гены на митохондриальном уровне [17,18].

Цитохром P450 1A1 (CYP1A1) играет жизненно важную роль в фазе I метаболизма полициклических ароматических углеводородов до их биологически активных промежуточных соединений, обладающих потенциальной репродуктивной токсичностью у мужчин [19]. Этот фермент активно экспрессируется в мужских репродуктивных органах, и его полиморфизмы могут быть определяющими факторами индивидуальной предрасположенности к мужскому бесплодию.

Цель работы. Оценка роли полиморфизма гена первой фазы детоксикации Ile462Val CYP1A1 в формировании мужского бесплодия.

Материал и методы

В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) - пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин.

Генотипирование полиморфного локуса G681A гена CYP2C19 осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений генотипов локуса G681A гена CYP2C19 от распределения Харди–Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия χ^2 -квадрат Пирсона. Расчет данных производились с использованием онлайн-программы «Hardy – Weinberg equilibrium calculator».

Результат и обсуждение

В группе сравниваемого здорового контроля (n=155) носительство частот аллелей А и G составило 86.8% и 13.2%, соответственно. В то же время, доля частоты дикого генотипа А/А обнаруживалась в 74.8% (116/155) случаях, при этом гетерозиготный А/Г и мутантный гомозиготный G/G генотипы данного локуса выявлялись в 23.9% (37/155) и 1.3% (2/155) случаях соответственно (таблица 1).

Изучая частоты аллелей и генотипов в исследованной основной группе пациентов (n=140) нами выявлены несколько иное их распределение. Так, в этой группе аллели А и G определялись в 77.9% и 22.1% случаях, а генотипы А/А, А/Г и G/G у 60.0% (84/140), 35.7% (50/140) и 4.3% (6/140) обследованных (рисунок 1.1 и 1.2).

Таблица 1. Частота распределения генотипов полиморфизма Pe462Val гена CYP1A1 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		А		G		А/А		А/Г		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, (n=140)	218	77.9	62	22.1	84	60.0	50	35.7	6	4.3
a	с азооспермией, (n=35)	58	82.9	12	17.1	24	68.6	10	28.6	1	2.9
б	без азооспермии, (n=105)	160	76.2	50	23.8	60	57.1	40	38.1	5	4.8
2	Контрольная группа, (n=155)	269	86.8	41	13.2	116	74.8	37	23.9	2	1.3

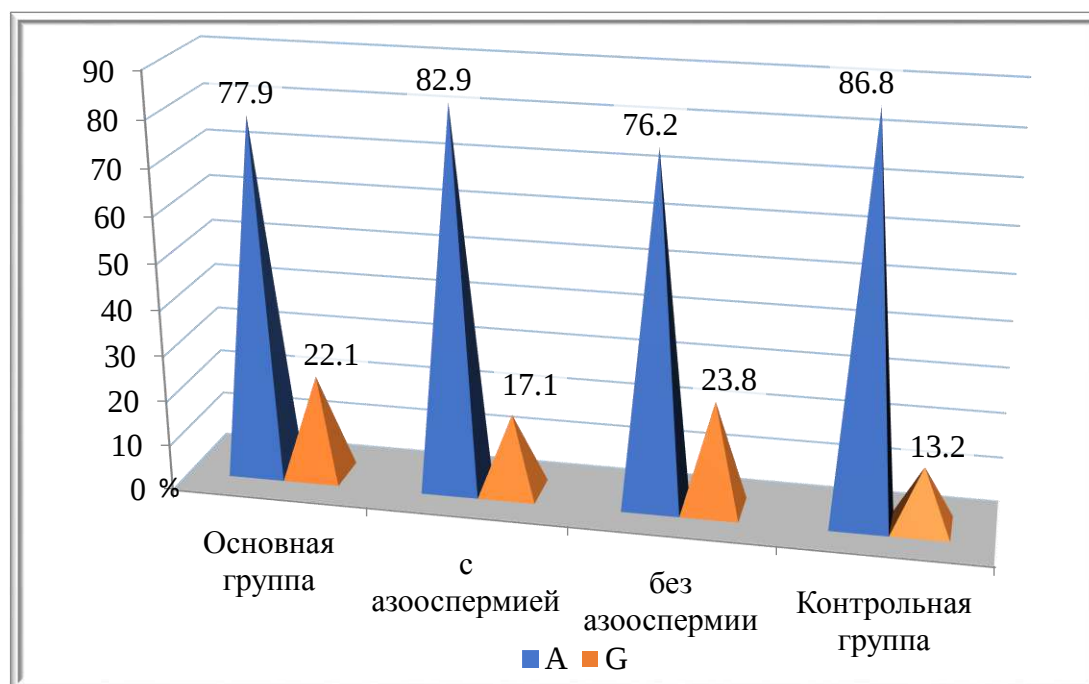


Рис. 1. Распределение аллелей полиморфного локуса Pe462Val гена CYP1A1 в группе пациентов мужчин с бесплодием и в группе контроля

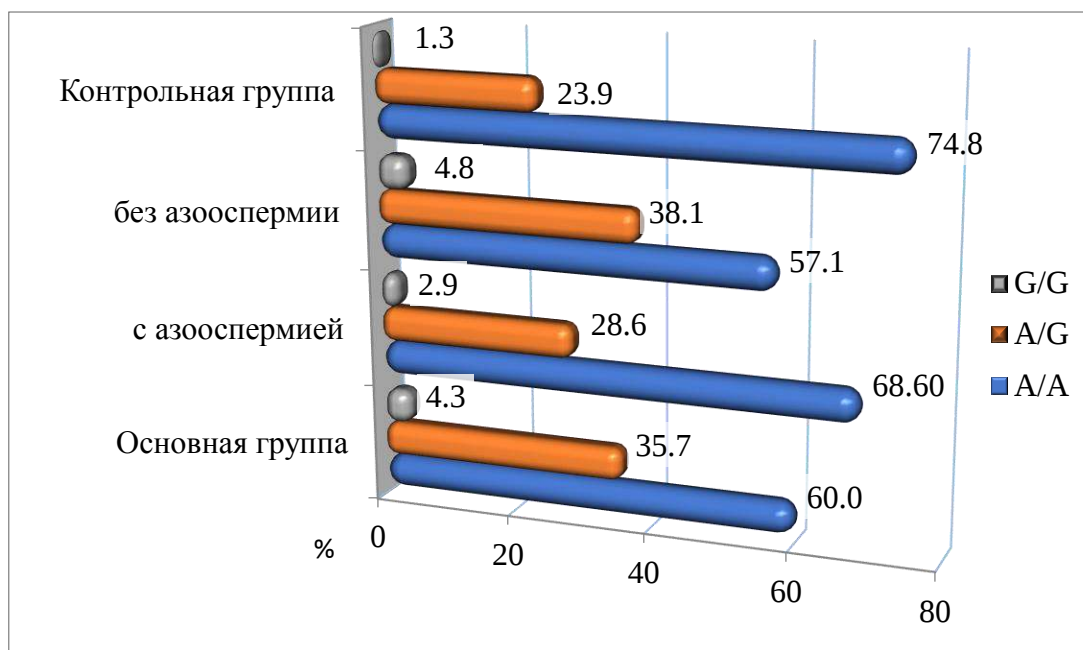


Рис. 2. Распределение генотипических вариантов полиморфизма Пe462Val гена CYP1A1 среди пациентов мужчин с бесплодием и в группе контроля

Далее нам представилось интересным изучить доли встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму Пe462Val гена CYP1A1 среди подгрупп мужчин с азооспермией (n=35) и без неё (n=105). Среди подгруппы мужчин с азооспермией распределение частот аллелей мало отличалось от таковых в контроле: для аллеля А это значение соответствовало 82.9%, а для G - 17.1%. Аналогичная динамика регистрировалась и в отношении генотипов: генотип А/А встречался у 68.6% (24/35), А/Г у 28.6% (10/35) и G/G у 2.9% (1/35) обследованных мужчин в этой подгруппе. Однако, среди подгруппы мужчин без азооспермии наблюдалось некоторые отличия в распределении частот аллельных и генотипических вариантов изученного локуса. В частности, если аллели А и G выявлялись в 76.2% и 23.8% случаях, то генотипы А/А, А/Г и G/G у 57.1% (60/105), 38.1% (40/105) и 4.76% (5/105) мужчин данной группы.

Следовательно, из приведенных результатов нам очевидны наличия различий в долях распределения аллелей (А и G) и генотипов (А/А, А/Г и G/G) по полиморфизму Пe462Val гена CYP1A1 между выборками контроля и мужчин с бесплодием. Вместе с тем, для уточнения степени вклада данного полиморфизма в механизмы формирования мужского бесплодия нами проведен сравнительный статистический анализ различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфизму Пe462Val гена CYP1A1 между изученными группами и подгруппами пациентов. Так, в сравнительном аспекте с контролем, в основной группе мужчин с бесплодием аллель G статистически достоверно чаще регистрировалась в 1.9 раз (22.1% против 13.2%; $\chi^2=8.1$; $p<0.05$). Рассчитанный относительный шанс обнаружения данного аллеля среди пациентов мужским бесплодием по сравнению контроля был высоким и составил: OR=1.9 при 95%CI:1.22-2.96.

Заключение

Таким образом, оценка вклада полиморфизма Пe462Val гена CYP1A1 с этиопатогенезом мужского бесплодия в Узбекистане проводилась впервые. Полученные нами результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма на экспрессию цитохрома CYP1A1 и работы биотрансформации ксенобиотиков, что является важным подтверждением о значимости нарушении первой фазы детоксикации в подверженности организма к формированию и развитию мужского бесплодия. При этом, важно отметить, что нарастание количества неблагоприятных аллельных вариантов данного полиморфного локуса связано исключительно с увеличением риска развития мужского бесплодия без азоспермии. Эти данные позволяют

сделать вывод о том, что полиморфизм Ile462Val гена CYP11A1 вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к развитию мужского бесплодия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sudhakar Dv.S, Shah R., Gajbhiye R.K. Genetics of Male Infertility - Present and Future: A Narrative Review. // J Hum Reprod Sci. 2021 Jul-Sep; 14(3):217-227.
2. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. F1000Res. 2019 May 16;8:F1000 Faculty Rev-670.
3. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. // J Clin Endocrinol Metab. 2003 Feb;88(2):622-626.
4. Shamsi M.B., Kumar K., Dada R. Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility. // Indian J Urol. 2011;27(1):110-120.
5. Cioppi F., Rosta V., Krausz C. Genetics of Azoospermia. // Int J Mol Sci. 2021 Mar 23;22(6): 3264.
6. Peña V.N., Kohn T.P., Herati A.S. Genetic mutations contributing to non-obstructive azoospermia. // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec;34(6):101479.
7. Ghieh F., Mitchell V., Mandon-Pepin B., Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. Basic Clin Androl. 2019 Apr 23; 29:4.
8. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. // Hum Reprod Update. 2015 Jul-Aug;21(4):411-26.
9. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В. Факторы образа жизни при подготовке мужчины к зачатию. // Проблемы репродукции. 2018;24(6):149- 159.
10. Merzenich H., Zeeb H., Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? // BMC Public Health. 2010 Jan 19;10:24.
11. Yavetz H. Progressively deteriorating semen quality: the role of ART // International Journal of Andrology. – Commerce place, 350 Main S.T., Malden 02148, MA USA: Wiley-Blackwell Publishing, INC, 2010. – Т. 33. – С. 34-34.
12. Sharma A., Mollier J., Brocklesby RWK., Caves C., Jayasena C.N., Minhas S. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. // Reprod Med Biol. 2020 Apr 14;19(3):243-253.
13. Simon L., Emery B., Carrell D.T. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. // Adv Exp Med Biol. 2019;1166:87-105.
14. Bozhedomov V.A., Gromenko D.S., Ushakova I.V., Toroptseva M.V., Galimov Sh.N., Alekandrova L.A., Teodorovich O.V., Sukhikh T.G. [Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility]. Urologia. 2009 Mar-Apr;(2):51-6. Russian. PMID: 19526875.
15. Liu K.S., Mao X.D., Pan F., An R.F. Effect and mechanisms of reproductive tract infection on oxidative stress parameters, sperm DNA fragmentation, and semen quality in infertile males. // Reprod Biol Endocrinol. 2021 Jun 28;19(1):97.
16. Saad A.A., Hussein T., El-Sikaily A., Abdel-Mohsen M.A., Mokhamer E.H., Youssef A.I., Mohammed J. Effect of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Exposure on Sperm DNA in Idiopathic Male Infertility. // J Health Pollut. 2019 Mar 14;9(21):190309.
17. Dai J.B., Wang Z.X., Qiao Z.D. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. // Asian J Androl. 2015 Nov-Dec;17(6):954-60.
18. Alamo A., Condorelli R.A., Mongio L.M., Cannarella R., Giaccone F., Calabrese V., La Vignera S., Calogero A.E. Environment and male fertility: effects of benzo- α -pyrene and resveratrol on human sperm function in vitro. J. Clean Med. 2019 April 25; 8 (4): 561.
19. Fang J., Wang S., Wang H., Zhang S., Su S., Song Z., Deng Y., Qian J., Gu J., Liu B., Cao J., Wang Z. The Cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. // Gene. 2014 Feb 10;535(2):93-6.

Поступила 09.09.2022

