doi 10.18699/bgrs2026-1663

Демографическая безопасность РФ: генетические, эколого-социальные и этнические аспекты мужского репродуктивного здоровья

Осадчук А.В.[1]*, Васильев Г.В.[1], Иванов М.К.[2], Прасолова М.А.[2], Осадчук Л.В.[1]
[1] *Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*
[2] *АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия*
* *osadchuk@bionet.nsc.ru*

Ключевые слова: сперматогенез; репродуктивные гормоны; SNP-маркеры; AZF микроделеции; CAG-повторы; общая популяция

Мотивация и цель: В настоящее время демографические исследования помимо биологических аспектов приобрели политико-социальное значение и являются экзистенциальной проблемой демографической безопасности России. Глобальный тренд снижения репродуктивного потенциала мужского населения, наблюдаемый во многих странах мира, в том числе и в России, ставит задачу широкого скрининга потенциальной мужской фертильности и выяснения ее эколого-генетических механизмов. Мы представляем здесь первое российское исследование, демонстрирующее евразийский тренд меридианной изменчивости как сперматогенной функции, так и ассоциированных с ней генетических маркеров.
Методы и алгоритмы: Наше исследование проведено на выборке, включающей почти 2 тыс. молодых мужчин добровольцев среднего возраста 24.5 года на широком евразийском пространстве из 6 городов: Минск, Архангельск, Новосибирск, Кемерово, Улан-Удэ и Якутск. Важной особенностью выборки являлось подробное многомерное фенотипирование, включающее основные показатели сперматогенеза – объем эякулята, концентрацию, общее количество, подвижность сперматозоидов, частоту сперматозоидов с нормальной и аномальной морфологией; антропометрические показатели – битестикулярный объем, возраст, рост, масса тела, ИМТ, длина ног, размах рук, трохантерный индекс, окружность талии и бедер, пальцевой индекс обоих рук, систолическое и диастолическое артериальное давление на обеих руках; гормональные показатели – уровень гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), стероидных гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола), пептидного гормона семенников – ингибина B, гормонов тиреоидной системы – ТТГ, Т3, Т4, гормона адипоцитов жировой ткани – лептина; основные показатели метаболизма – триглицериды, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, мочевая кислота, глюкоза, а также уровень микроэлемента цинка в семенной жидкости и сыворотке крови. Учитывали некоторые факторы образа жизни, включая табакокурение, частоту потребления алкоголя, малоподвижность и др.
У каждого добровольца оценивали три типа генетических маркеров: 1) SNP-маркеры трех генов, ассоциированных со сперматогенезом и ранее идентифицированных нами с помощью полно-экзомного (WES) анализа [1]. Генотипирование этих SNP-маркеров проводилось на основе мультиплексной ПЦР с детекцией в реальном времени с помощью диагностических наборов разработанных компанией «Вектор-Бест»; 2) микроделеции AZF локуса Y-хромосомы по 15 STS маркерам с помощью диагностических наборов, разработанных компанией «Вектор-Бест» (Россия) и основанных на мультиплексной ПЦР с детекцией в реальном времени [2]; 3) степень экспансии CAG-повторов в гене *AR* андрогенового рецептора, которая тестировалась с помощью фрагментного анализа и капиллярного электрофореза на секвенаторе «Нанофор-05» [3].
Результаты: Анализ межрегиональной изменчивости сперматогенных показателей выявил высоко достоверный меридианный координированный градиент, проявляющийся в градуальном повышении общего количества, концентрации и подвижности сперматозоидов в эякуляте от восточного в западном направлении. В то же время индекс тератозооспермии, представляющий количество морфологических дефектов на один морфологически атипичный сперматозоид, указывал на ослабленный сперматогенез в восточных регионах страны. Меридианный тренд гормональных показателей был скоординирован с трендом сперматогенной активности и проявлялся в компенсаторном снижении уровня ингибина B и повышении уровня фолликулостимулирующего гормона в восточном направлении. Установленный нами евразийский координированный тренд может быть обусловлен климато-экологическим дискомфортом восточных регионов, а также изменением этнического состава популяций. Действительно, дисперсионный анализ этнических вариаций ключевых показателей сперматогенеза: общего количества, концентрации, подвижности и нормальной морфологии сперматозоидов выявил высоко достоверный и координированный характер этих различий. Все показатели сперматогенеза были снижены у восточных этносов – бурят и особенно у якутов, по сравнению со славянами.
С целью изучения генетической природы обнаруженной нами фенотипической изменчивости сперматогенной активности нами на выборке из 157 экзомов трех этносов проведено первое российское полно-экзомное исследование, в котором были идентифицированы три SNP, ассоциированных с тремя генами, имеющих координированные эффекты на основные показатели сперматогенеза [1]. Генетические эффекты этих трех SNP-маркеров на сперматогенез подтверждены нами на всей выборке и у трех этнических групп. В частности, однофакторный дисперсионный анализ выявил координированные аллельные эффекты исследуемых трех генов на все показатели сперматогенеза. Однако для гена *FAM71F1* с чрезвычайно высокой тестикулярной экспрессией достоверные аллельные эффекты были установлены только для общего количества и концентрации сперматозоидов. Для гена *PPP1R15A*, опосредующего остановку роста клеток и апоптоз в ответ на повреждение

ДНК, достоверные эффекты аллелей установлены уже для всех показателей сперматогенеза. Наиболее значимые аллельные эффекты показаны для гаплоидного гена *TEX11*, сцепленного с Х-хромосомой, который экспрессируется главным образом в сперматогониях и участвует в организации синаптонемного комплекса, мутации которого могут привести к остановке мейоза и развитию азооспермии.
Анализ этнической изменчивости AZFc микроделеций Y-хромосомы выявил высокодостоверные этнические различия по частоте b2/b3 микроделеции. Наименьшая частота обнаружена у славян, средняя – у бурят, наибольшая – у якутов, почти все представители этого этноса оказались носителями b2/b3 делеций.
Другой генетический маркер ослабленного сперматогенеза, а именно – экспансия CAG-повторов в 1-м экзоне гена андрогенового рецептора, локализованного на коротком плече Х-хромосомы, имел аналогичный паттерн межэтнических различий. Длина CAG-повторов была наименьшей у славян, наибольшей у якутов и средней у бурят [3].
Интегральный анализ мужского репродуктивного потенциала выявил экспоненциальный характер распределения общего количества сперматозоидов в эякуляте, который свидетельствует о том, что в исследованной популяции низкий уровень сперматогенеза представлен наибольшей частотой. В совокупности данные указывают на потенциальные риски, связанные с воспроизводством населения, поскольку в исследованных популяциях наибольшая доля мужчин характеризуется сниженными параметрами сперматогенеза.
Выводы: Установлен евразийский меридианный тренд мужского репродуктивного потенциала в урбанизированных регионах Российской Федерации и Республики Беларусь, показывающий постепенное повышение показателей сперматогенеза от восточных к западным регионам при компенсаторном снижении уровня ингибина В и повышении уровня фолликулостимулирующего гормона в противоположном направлении. Повышенные популяционные частоты всех пяти маркеров ослабленного сперматогенеза: трех SNP-маркеров аутосомных генов *FAM71F1* и *PPP1R15A*, Х-сцепленного гена *TEX11*, микроделеции AZFc b2/b3 и длины *CAG*-повторов в гене андрогенового рецептора наблюдались у восточных этносов – бурят и якутов, что может быть одной из генетических причин сниженной мужской фертильности у этих этносов по сравнению со славянами и обнаруженного нами евразийского тренда мужского репродуктивного потенциала.
Выявлено экспоненциальное распределение общего количества и концентрации сперматозоидов в эякуляте, свидетельствующее о том, что ослабленный сперматогенез представлен наибольшей частотой в исследованных популяциях. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске субфертильности мужского населения.
Финансирование: Исследование поддержано грантами РНФ (№ 19-15-00075, 19-15-00075-П) и государственного задания FWNR-2026-0027.

Demographic safety in the Russian Federation: genetic, ecologo-social and ethnic aspects of men's reproductive health

Osadchuk A.[1]*, Vasiliev G.[1], Ivanov M.[2], Prasolova M.[2], Osadchuk L.[1]
[1] *Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*
[2] *Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia*
* *osadhuk@bionet.nsc.ru*

Key words: spermatogenesis; reproductive hormones; SNP markers; AZF microdeletions; CAG repeats; general population

Motivation and Aim: Currently, demographic research, in addition to biological aspects, has acquired political and social significance and it's an existential problem of demographic safety in Russia. The global trend of declining reproductive potential of the male population, observed in many countries of the world, including Russia, poses the task of widespread screening of potential male fertility and elucidating its ecological and genetic mechanisms. Here we present the first Russian study demonstrating the Eurasian trend of meridional variability in both spermatogenic function and related genetic markers.
Methods and Algorithms: Our study was conducted on almost 2,000 young male volunteers with an average age of 24.5 years in a wide Eurasian area, including 6 cities: Minsk, Arkhangelsk, Novosibirsk, Kemerovo, Ulan-Ude and Yakutsk. An important feature of our study population was detailed multidimensional phenotyping, including the main indicators of spermatogenesis – ejaculate volume, sperm concentration, total number and motility, frequency of normal and abnormal sperm morphology; anthropometric indicators – bitesticular volume, age, height, body weight, BMI, leg length, arm span, trochanter index, waist and hip circumference, finger index of both hands, systolic and diastolic blood pressure in both hands; hormonal indicators – levels of gonadotropins (follicle-stimulating and luteinizing), steroid hormones (testosterone, estradiol, cortisol), the testicular peptide hormone – inhibin B, thyroid hormones – TSH, T3, T4, adipocyte hormone of adipose tissue – leptin; the main metabolic parameters – triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, uric acid, glucose, as well as levels of the trace element zinc in seminal fluid and blood serum. Some lifestyle factors were taken into account, including smoking, alcohol consumption, sedentary behavior, etc.
Three types of genetic markers were evaluated in each volunteer: 1) SNP markers of three genes associated with spermatogenesis and previously identified using the whole-exome analysis (WES) [1]. Genotyping of these SNP markers was carried out on the basis of multiplex PCR with real-time detection using diagnostic kits developed by "Vector-Best" (Russia); 2) microdeletions in the AZF locus of the Y chromosome for 15 STS markers using diagnostic kits developed by "Vector-Best" and based on multiplex PCR with real-time detection time [2]; 3) The degree of

expansion of CAG repeats in the androgen receptor AR gene, which was determined using fragment analysis and capillary electrophoresis on the "Nanophor-05" sequencer [3].

Results: The analysis of the interregional variability of spermatogenic parameters revealed a highly reliable meridian coordinated gradient, manifested in a gradual increase in the total number, concentration and motility of spermatozoa in the ejaculate towards a westerly direction. At the same time, the teratozoospermia index, which represents the number of morphological defects per morphologically atypical spermatozoa, indicated weakened spermatogenesis in the eastern regions of the country. The meridian trend of hormonal indicators was coordinated with a trend of spermatogenic activity and manifested in a compensatory decrease in the inhibin B level and an increase in the luteinizing and follicle-stimulating hormonal levels in the eastern direction. The Eurasian coordinated trend that we have established may be due to the climatic and ecological discomfort of the Eastern regions, as well as an ethnic factor. Indeed, a variance analysis of ethnic variations in key indicators of spermatogenesis: the sperm total number, concentration, motility, and normal morphology revealed a highly reliable and coordinated nature of these differences. All indicators of spermatogenesis were reduced in the eastern ethnic groups – the Buryats and especially the Yakuts compared with the Slavs.

In order to study the genetic nature of phenotypic variability of spermatogenic activity, we conducted the first Russian whole-exome study on the sample of 157 exomes from three ethnic groups, in which three SNPs associated with three genes for which coordinated effects on the main indicators of spermatogenesis were identified [1]. The genetic effects of these three SNP markers on spermatogenesis we have been confirmed in the whole study population as well as in selected three ethnic groups. In particular, a one-factor analysis of variance revealed coordinated allelic effects of the three genes studied on all indicators of spermatogenesis. However, for the FAM71F1 gene with extremely high testicular expression, significant allelic effects were found only for the sperm total number and concentration. For the PPP1R15A gene, which affects cell growth arrest and apoptosis in response to DNA damage, reliable effects of alleles have been established for all indicators of spermatogenesis. The most significant allelic effects have been established for the TEX11 haploid gene linked to the X chromosome, which is expressed mainly in spermatogonia and participates in the organization of the synaptonemic complex, mutations of which can lead to the arrest of meiosis and the development of azoospermia.

Analysis of the ethnic variability of AZFc microdeletions of the Y chromosome revealed highly significant ethnic differences in the frequency of AZFc b2/b3 microdeletion. The lowest frequency was found in Slavs, the average in Buryats, the highest in Yakuts, almost all representatives of this ethnic group turned out to be carriers of b2/b3 deletions.

Another genetic marker of attenuated spermatogenesis is the expansion of CAG repeats in the 1st exon of the androgen receptor gene localized on the short arm of the X chromosome. The variability of this parameter had a similar pattern of interethnic differences. The length of the CAG repeats was the shortest among the Slavs, the longest among the Yakuts, and the average among the Buryats [3].

An integral analysis of the male reproductive potential revealed an exponential distribution of the sperm total number in the ejaculate, which indicates that low levels of spermatogenesis are most common in the studied population. Taken together, the data indicate potential risks associated with the reproductive potential of the population, since the largest proportion of men are characterized by reduced semen parameters.

Conclusion: The Eurasian meridian trend of the male reproductive potential in the urbanized regions of the Russian Federation and the Republic of Belarus has been established, showing a gradual increase in spermatogenesis from eastern to western regions with a compensatory decrease in inhibin B levels and an increase in luteinizing and follicle-stimulating hormone levels in the opposite direction.

Increased population frequencies of all five markers of impaired spermatogenesis: 3 SNP markers of the autosomal FAM71F1 and PPP1R15A genes, the X-linked TEX11 gene, microdeletion of the AZFc b2/b3, and the length of CAG repeats in the androgen receptor gene were observed in the eastern ethnic groups of Buryats and Yakuts, which may be one of the genetic causes of reduced male fertility in these ethnic groups in comparison with the Slavs, and additionally of the Eurasian trend of the male reproductive potential that we have discovered.

An exponential distribution of the sperm total number and concentration in the ejaculate was revealed, indicating that attenuated spermatogenesis is represented by the highest frequency in the studied populations. The data obtained indicate a high risk of subfertility in the male population.

Funding: The study is supported by the Russian Science Foundation grants (No. 19-15-00075, No. 19-15-00075-E) and state grant FWNR-2026-0027.

Список литературы/References

1. Kolmykov S, Vasiliev G, Osadchuk L, Kleschev M and Osadchuk A. Whole-Exome Sequencing Analysis of Human Semen Quality in Russian Multiethnic Population. Front. Genet. 2021. 12:662846. DOI: 10.3389/fgene.2021.662846
2. Osadchuk L., Vasiliev G., Ivanov M., Prasolova M., Kleshchev M., Osadchuk A. Prevalence of AZFc Y chromosome microdeletions and association with spermatogenesis in Russian men from the general population. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii. 2024. 28 (7):780-791. DOI: 10.18699/vjgb-24-86. Осадчук Л.В., Васильев Г.В., Иванов М.К., Прасолова М.А., Клещев М.А., Осадчук А.В. Распространенность микроделеций AZFc региона Y-хромосомы и влияние на сперматогенез у российских мужчин из общей популяции. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2024. 28 (7): 780-791. DOI: 10.18699/vjgb-24-86. (in Russian)]
3. Osadchuk L., Vasiliev G., Kleshchev M., Osadchuk A. Androgen receptor gene CAG repeat length varies and affects semen quality in an ethnic-specific fashion in young men from Russia. Int. J. Mol. Sci. 2022. 23:10594. DOI: https:.doi.org/10.3390/ijms231810594.