

УДК: 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-17

## АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Шерчкова Т.А., Гориславский И.В., Дьяченко Е., Поротникова А.В.,  
Александрова А.А., Романов Д.Е.

Южный федеральный университет, 344090, Ростов-на-Дону, Россия

aalexsandrova@mai.ru; edia@sfnedu.ru

### РЕФЕРАТ

Изучение молекулярно-генетических механизмов, отвечающих за правильное протекание сперматогенеза, является одной из актуальных проблем в современной медицине. Для «открытия» новых генетических вариантов ассоциированных с процессами нарушения регуляции сперматогенеза и функции сперматозоидов, с помощью биоинформатических подходов, изучена функциональная значимость ранее не исследованных 6227 генетических вариантов, которые локализуются в генах, приводящих к развитию 15 редких моногенных заболеваний, в сиптомокомплексе которых регистрируются нарушения процесса сперматогенеза. Из анализа были исключены мутации приводящие к моногенным заболеваниям. В работе использованы биоинформатические инструменты, прогнозирующие уровень значимости генетических вариантов: SIFT, PolyPhen2, MutPred, PROVEAN, Meta SVM/LR, PredictSNP2 и Revel. В результате анализа из 6227 однонуклеотидных полиморфных локусов в генах *DMRT1*; *DAZL*; *TEX11*; *SYCP3*; *CATSPER2*; *BUB1B*; *POC1A*; *GPX4*; *NPHP4*; *ABCD1*; *DAZAP1*; *DNAH1*; *DCAF17*; *SMN1*; *PKD1*, нами отобрано 11 генетических вариантов для дальнейших верификационных исследований : rs56079734; rs35611758;

Научное электронное периодическое издание ЮФУ «Живые и биокосные системы», № 51, 2025 г.  
rs13060192; rs74363541; rs17052095; rs61739896; rs419752; rs73507255;  
rs555164; rs12084067. Все найденные 11 генетических вариантов находятся  
в экзонах и согласно полученному биоинформатическому прогнозу приводят  
к существенному снижению функции белка.

Ключевые слова: сперматогенез, генетические варианты, предсказание.

## **ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF POLYMORPHIC LOCI OF GENES ASSOCIATED WITH DISORDERS OF SPERMATOGENESIS**

Sherchkova T.A, Gorislavsky I.V, Dyachenko E, Kotosonova A.V,  
Aleksandrova A.A., Romanov D.E.

Southern Federal University, 344090, Rostov-on-Don, Russia

aalexandrova@mai.ru; edia@sfedu.ru

### **ABSTRACT**

The study of molecular genetic mechanisms responsible for the correct course of spermatogenesis is one of the urgent problems in modern medicine. In order to "discover" new genetic variants associated with the processes of impaired regulation of spermatogenesis and sperm function, using bioinformatic approaches, the functional significance of previously unstudied 6227 genetic variants localized in the genes leading to the development of 15 rare monogenic diseases, in the symptom complex of which spermatogenesis disorders are registered. Mutations leading to monogenic diseases were excluded from the analysis. The work used bioinformatic tools that predict the level of significance of genetic variants: SIFT, PolyPhen2, MutPred, PROVEAN, Meta SVM/LR, PredictSNP2 and Revel. As a result of the analysis of 6227 single-nucleotide polymorphic loci in the genes *DMRT1*; *DAZL*; *TEX11*; *SYCP3*; *CATSPER2*; *BUB1B*; *POC1A*; *GPX4*; *NPHP4*; *ABCD1*; *DAZAP1*; *DNAH1*; *DCAF17*; *SMN1*; *PKD1*, we selected 11 genetic variants for further verification studies: rs56079734; rs35611758; rs13060192; rs74363541;

Научное электронное периодическое издание ЮФУ «Живые и биокосные системы», № 51, 2025 г.  
rs17052095; rs61739896; rs419752; rs73507255; rs555164; rs12084067. All 11 genetic variants found are in exons and, according to the obtained bioinformatics prediction, lead to a significant decrease in protein function.

Key words: spermatogenesis, genetic variants, prediction.

## **Введение**

Изучение молекулярно-генетических механизмов, отвечающих за правильное протекание сперматогенеза, является одной из актуальных проблем в современной медицине. На сегодняшний день многие полиморфные локусы, ассоциируемые с нарушением процесса сперматогенеза, хорошо изучены и являются диагностическими маркерами бесплодия, например мутации генов *SRY*, *AMG*, *AMGL*, микроделеция в гене *AZF*. В GWAS каталоге зарегистрировано 138 генетических вариантов, обнаруженных в 34 полногеномных исследованиях ассоциированных с мужским бесплодием. Однако, во всех 34 исследованиях регистрируются различные полиморфные локусы в различных генах (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>). При этом все эти хорошо изученные мутации и полиморфные локусы ассоциированные в полногеномных исследованиях не диагностируют все возможные генетические нарушения процесса сперматогенеза, которые приводят к мужскому бесплодию. Доля идиопатического мужского бесплодия остается достаточно значительной. Для «открытия» новых генетических вариантов ассоциированных с процессами нарушения регуляции сперматогенеза и функции сперматозоидов, мы с помощью биоинформатических подходов, изучили функциональную значимость ранее не исследованных генетических вариантов, которые локализуются в генах, приводящих к развитию 15 редких моногенных заболеваний, в сиптомокомплексе которых регистрируются

нарушения процесса сперматогенеза. Из анализа были исключены мутации приводящие к моногенным заболеваниям. С широким внедрением секвенирования нового поколения (NGS), появился поток больших данных о последовательностях ДНК, и становится всё более важным уметь определять приоритетность вариантов с потенциальным функциональным эффектом. Для выявления «вредных» генетических вариантов по принципу «кодон-кодон» было разработано множество биоинформатических инструментов. Современные биоинформационные инструменты, предназначенные для оценки влияния генетических вариаций на функцию белка, используют различные подходы, поэтому мы использовали в своей работе несколько инструментов, прогнозирующих уровень значимости генетических вариантов: в том числе SIFT, PolyPhen2, MutPred, PROVEAN, Meta SVM/LR, PredictSNP2 и Revel.

### **Материал и методы**

Из базы данных наследственных болезней OMIM было отобрано 15 генов, обладающих плейотропным эффектом в сиптомокомплексе которых регистрируются нарушения процесса сперматогенеза (таблица 1). Для каждого из 15 генов мы изучили уровень экспрессии, представленный в базе данных NCBI, выполненный в международном проекте при анализе транскриптомного уровня всех белок кодирующих генов человека в 27 тканях (BioProject: PRJNA270632; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Уровень экспрессии генов в тестикулярной ткани относительно их транскрипционной активности во всех других тканях организма варьировал в пределах от 98,72 % до 4,76 % . В этих генах был проведен анализ функциональной значимости генетических вариантов (таблица 2). Из анализа были исключены мутации приводящие к моногенным заболеваниям. В работе использованы следующие инструменты, прогнозирующие уровень значимости генетических вариантов: Как видно из таблицы 2, использую базы данных международного проекта 1000 геномов,

геномного браузера UCSC (Университета Калифорнии Санта Круз, США) и NCBI (Национального центра биотехнологической информации, США) мы обнаружили 6227 SNP в исследуемых генах.

Таблица 1.

Панель исследуемых генов, мутации в которых вызывают моногенные болезни и вместе с ними нарушают регуляцию сперматогенеза

Ген	Полное название гена	Функция в сперматогенезе
<i>DMRT1</i>	Doublesex and mab-3 related transcription factor 1	Транскрипционный регулятор, работает как для активации, так и для подавления генов, способствуя формированию тестикул и подавляя развития яичников.
<i>DAZL</i>	Deleted in azoospermia like	Регуляция пролиферации и дифференциации герминативных клеток
<i>TEX11</i>	Testis expressed 11	Контролирует процесс спаривания пар гомологичных хромосом в профазе 1 мейоза
<i>SYCP3</i>	Synaptonemal complex protein 3	Фрагмент синапномемального комплекса. Этот комплекс участвует в процессе образования синапса.
<i>CATSPER2</i>	Cation channel sperm associated 2	Один из генов который кодирует катионный канал, локализующийся в жгутике сперматозоидов
<i>BUB1B</i>	BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B	Кодирует киназу отвечающую за контрольную точку перед анафазой
<i>POC1A</i>	POC1 centriolar protein A	Участие в формировании базального телца и жгутика
<i>GPX4</i>	Glutathione peroxidase 4	Поддержание функции митохондрий и подавление апоптоза
<i>NPHP4</i>	Nephrocystin 4	Контроль функционирования микротрубочек в жгутике
<i>ABCD1</i>	ATP binding cassette subfamily D member 1	Транспорт жирных кислот в пероксисомы, уменьшение окислительного стресса на делящийся клетки
<i>DAZAP1</i>	DAZ associated protein 1	Участие в транскрипции, сплайсинге и трансляции РНК в поздних сперматоцитах и ранних сперматидях

<i>DNAH1</i>	Dynein axonemal heavy chain 1	Ген кодирует тяжелую цепь внутренней динеиновой ручки, которая обеспечивает структурную поддержку хвоста сперматозоида. Нарушения структуры аксонемы (отсутствие наружных и/или внутренних динеиновых ручек). Астенозооспермия
<i>DCAF17</i>	DDB1 and CUL4 associated factor 17	Образование каркаса для образования ДНК-лигазного комплекса. Снижение подвижности и дефекты морфологии сперматозоидов
<i>SMN1</i>	Survival of motor neuron 1	Сборка малых ядерных рибонуклеопротеинов, компонентов сплайсосомы. В предпубертатный период происходит нарушение сплайсинга в процессе сперматогенеза.
<i>PKD1</i>	Polycystin 1, transient receptor potential channel interacting	Кистоз тестикулярной ткани, синдром «только клетки Сертоли», азооспермия.

Таблица 2.

Уровень экспрессии в тестикулах относительно других тканей организма и число генетических вариантов

Ген	Число генетических вариантов	Уровень экспрессии в тестикулах относительно других тканей организма (%)
<i>DAZL</i>	166	98,40%
<i>TEX11</i>	1783	44,63%
<i>SYCP3</i>	40	42,21%
<i>CATSPER2</i>	123	35,61%
<i>BUB1B</i>	278	29,27%
<i>POC1A</i>	201	21,96%
<i>GPX4</i>	26	12,79%
<i>NPHP4</i>	863	12,14%
<i>ABCD1</i>	76	9,67%
<i>DAZP1</i>	100	9,42%

<i>DNAH1</i>	205	8,05%
<i>DCAF17</i>	320	6,41%
<i>SMN1</i>	5	5,99%
<i>PKD1</i>	3	5,52%
<i>CLPP</i>	87	4,76%

PROVEAN (<https://www.jcvi.org/research/provean>) был разработан для прогнозирования изменений последовательности белка на функцию белка. PROVEAN способен предоставлять прогнозы для любого типа вариаций последовательности белка, включая: одиночные или множественные аминокислотные замены; одиночные или множественные вставки аминокислот; делеции одной или нескольких аминокислот. Если показатель PROVEAN равен или ниже заранее определенного порогового значения (например, -2,5), прогнозируется, что вариант белка окажет "вредный" эффект. Если оценка PROVEAN превышает пороговое значение, прогнозируется, что вариант будет иметь "нейтральный" эффект (Choi, Y., Chan, A., 2015).

SIFT - Sorting Intolerant From Tolerant (<https://sift.bii.a-star.edu.sg>) — это основанный на гомологии последовательностей инструмент, сортирующий не толерантные и толерантные аминокислотными замены и прогнозирует будут ли аминокислотная замена в белке будут иметь фенотипический эффект. SIFT способен предсказать какие единичные аминокислотные замены оказывать фенотипический эффект. Прогнозируется, что позиции с нормализованной вероятностью менее 0,05 будут вредными, прогнозируется, что позиции, превышающие или равные 0,05, будут допустимыми (Ng, P., Henikoff, S. , 2001)

PolyPhen-2 - Polymorphism Phenotyping v2, (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>) доступный в виде программного обеспечения и через веб-сервер, предсказывает возможное влияние

аминокислотных замен на стабильность и функционирование белков человека, используя структурные и сравнительные эволюционные исследования. (Adzhubei et al., 2010).

MutPred — <http://mutdb.org/mutpredsplice>. это биоинформатический инструмент использует машинное обучение для анализа различных функциональных эффектов генной мутации, включая изменения доменной структуры, изменения связывания белков, изменения аминокислотных замен (Pejaver et al., 2020).

Проверка предсказанных значимых генетических вариантов далее определась в программах PredictSNP2 и Revel, основанных на комбинациях различных предсказательных методах.

PredictSNP2 (<https://loschmidt.chemi.muni.cz/predictsnp2>)— это инструмент для прогнозирования влияния единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) на функцию белков. PredictSNP использует публичные базы данных геномных вариаций, такие как dbSNP и Ensembl, в качестве исходных материалов для предсказания функциональных последствий SNP. Инструмент анализирует различные признаки, такие как расположение SNP в гене, характер аминокислотной замены и существующие аналоги у других видов, чтобы определить вероятность, что SNP относится к классу патогенных мутаций (Bendl et al., 2016).

Revel (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?db=hg19&g=revel>) В программе использует алгоритм, основанный на комбинации показателей 13 отдельных инструментов: MutPred, FATHMM v2.3, VEST 3.0, PolyPhen-2, SIFT, PROVEAN, MutationAssessor, MutationTaster, LRT, GERP++, SiPhy, phyloP и phastCons, что позволяет получить наиболее точную оценку патогенности. Инструмент также использует базу данных ClinVar, содержащую клинически значимые генетические варианты, и сравнивает обнаруженные варианты с этой базой данных. Revel позволяет пользователям

анализировать данные экзомного секвенирования и оценивать патогенность генетических вариантов. Инструмент также использует базу данных ClinVar, содержащую клинически значимые генетические варианты, и сравнивает обнаруженные варианты с этой базой данных (Ioannidis et al., 2016).

Meta SVM —(Meta Support Vector Machine) —позволяет разделять данные на две категории и строить границу между ними, что делает его полезным для классификации белков на основе их структуры и последовательности аминокислот (Dong et al., 2015).

Meta LR (Meta Logistic Regression) — это метод классификации белков, использующий логистическую регрессию. В биоинформатике он очень полезен для анализа белков, поскольку позволяет изучать, какие факторы могут влиять на функцию белка и свойства его структуры (Dong et al., 2015).

### Результаты исследований

Для получения массивов данных об однонуклеотидных заменах для отобранных нами по уровню транскрипционной активности 15 генов был задействован геномный браузер UCSC, при помощи него из базы данных dbSNP были получены массивы данных, по каждому анализируемому гену. При помощи пакета «Pandas» для «Python» массивы были отформатированы в таблицы со следующими столбцами: «хромосома», «позиция на хромосоме», «рефересная аллель», «альтернативная аллель»; пример подобного массива представлен в таблице 3.

Таблица 3

Фрагмент отсортированного массива по гену DNAH1

Хромосома	Позиция на хромосоме	Рефересная аллель	Альтернативная аллель
3	52316729	G	A
3	52317537	T	G
3	52318283	C	T

Следующим этапом нашей работы был биоинформационный анализ 6227 генетических локусов в генах. Анализ разделен на два этапа — это анализ влияния исследуемых SNP на функцию гена, при помощи различных программ работающих с аминокислотной последовательностью продукта гена, на втором этапе производился анализ нуклеотидной последовательности.

В таблице 4 приведены результаты запроса из базы данных dbNSFP по соответствующим программам. SIFT, PROVEAN и Polyphen2 – интерпретируют свои результаты в виде буквенных диагнозов для SIFT это «D» и «T», deleterious (вредный) и tolerance (нейтральная) соответственно, PROVEAN аналогично SIFT интерпретирует свой результат в бинарном формате, мутации не имеющие существенного влияния помечены как «N»

neutral (нейтральный), у Polyphen2 диагноз немного расширен «В» означает синонимическую замену (benign), «Р» возможно повреждающую.

Таблица 4

Данные расчетов по программам SIFT, Polyphen2, PROVEAN и MutPred.

Ген	rs ID	SIFT	Polyphen2	PROVEAN	MutPred
ABCD1	rs76637913	D	P	D	0,661
BUB1B	rs56079734	D	D	N	
BUB1B	rs1801376	T	B	N	
BUB1B	rs1017842	T	B	N	0,205
BUB1B	rs1801528	T	B	N	
BUB1B	rs35611758	T	B	N	0,369
CATSPER2	rs143154095	T	B	N	
CATSPER2	rs8042868	T	B	N	0,376
DAZL	rs139840516	T	B	D	0,369
DAZL	rs11710967	T	B	N	0,145
DAZAP1	rs575023279	D	D	N	0,209
DCAF17	rs3731983	T	P	D	0,696
DMRT1	rs3739583	T	B	N	
DMRT1	rs35846503	T	B	N	
DNAH1	rs55931436	T		N	
DNAH1	rs13060192	T		N	
DNAH1	rs61734654	D		D	
DNAH1	rs74363541	T		N	
DNAH1	rs61734640	D		D	
DNAH1	rs17052095	D		D	
DNAH1	rs74498533	T		N	0,712
DNAH1	rs61739896	T		D	
DNAH1	rs56002041	T		N	
DNAH1	rs28434358	T		N	
DNAH1	rs61731638	D		D	
DNAH1	rs61734628	T		N	0,288
DNAH1	rs419050	D		D	
DNAH1	rs419752	D		D	
DNAH1	rs12163565	T		N	
GPX4	rs8178967	T	B	N	0,385
GPX4	rs73507255	T	B	D	
NPHP4	rs555164	D	D	N	0,395
NPHP4	rs12084067	D	B	D	
NPHP4	rs12120967	T	D	N	0,666
NPHP4	rs12093500	T	B	N	
NPHP4	rs547378389	T	P	N	
NPHP4	rs12142270	D	P	N	

POC1A	rs35898691	T	B	N
-------	------------	---	---	---

D-deleterius – значимые, несинонимические мутации; вредные

T-tolerance – незначимые мутации, толерантные, нейтральные мутации;

P – пограничные мутации;

N- нейтральные, синонимические, незначимые, толерантные мутации;

B – benign – доброкачественная, синонимические, возможно значимые.

Как видно из представленных результатов прогнозы фенотипического проявления SNP в разных программах не всегда совпадают.

Для дальнейших исследований мы отобрали генетические варианты прогнозы, для которых совпали в двух или больше программ и провели оценку прогностической значимости генетических вариантов с помощью программ Meta SVM/LR, REVEL и Predictsnp2. Результат вычислений представлен в таблице 5.

Таблица 5

Оценка прогностической значимости SNP с помощью программ Meta SVM/LR и REVEL.

Ген	rs ID	Meta SVM/LR	REVEL
ABCD1	rs76637913	D	0,579
BUB1B	rs56079734	T	0,125
BUB1B	rs1801376	T	0,061
BUB1B	rs1017842	T	0,007
BUB1B	rs1801528	T	0,066
BUB1B	rs35611758	T	0,037
CATSPER2	rs8042868	T	0,068
DAZL	rs139840516	T	0,072
DAZL	rs11710967	T	0,04
DAZAP1	rs575023279	T	0,302
DCAF17	rs3731984	T	0,023
DCAF17	rs3731983	T	0,263
DMRT1	rs3739583	T	0,013
DMRT1	rs35846503	T	0,068
DNAH1	rs55931436	T	0,071
DNAH1	rs13060192	T	0,04
DNAH1	rs61734654	T	0,086
DNAH1	rs74363541	T	0,117
DNAH1	rs61734640	T	0,132
DNAH1	rs17052095	T	0,41
DNAH1	rs74498533	T	0,154
DNAH1	rs61739896	T	0,167

DNAH1	rs56002041	T	0,059
DNAH1	rs28434358	T	0,065
DNAH1	rs61731638	T	0,525
DNAH1	rs61734628	T	0,239
DNAH1	rs419050	D	0,496
DNAH1	rs419752	T	0,245
DNAH1	rs12163565	T	0,041
GPX4	rs8178967	T	0,029
GPX4	rs73507255	T	0,135
NPHP4	rs555164	D	0,364
NPHP4	rs12084067	D	0,597
NPHP4	rs12120967	D	0,367
NPHP4	rs12093500	T	0,252
NPHP4	rs547378389	T	0,478
NPHP4	rs12142270	T	0,248
POC1A	rs35898691	T	0,141
SLC39A4	rs75920625	T	0,151
SLC39A4	rs7823979	T	0,344
SLC39A4	rs17855765	T	0,059
SLC39A4	rs117535951	T	0,025
SLC39A4	rs2280839	T	0,028
SLC39A4	rs115637224	T	0,029
SLC39A4	rs2280838	T	0,077
TEX11	rs4844247	T	0,16
TEX11	rs6525433	T	0,073

Meta SVM/LR – имеет бинарную интерпретацию своего результата «D» и «T» что означает deleterious (вредный) и tolerance (нейтральная) соответственно. REVEL по аналогии с MutPred выдает свои результаты в цифровом виде в диапазоне от 0 до 1, где значение ближе к 1 означает большее влияние на функцию гена, с 0 обратная ситуация, для наглядности уровень значимости промаркирован цветом.

Следующим этапом были произведены расчеты прогностической значимости SNP при помощи программы Predictsnp2. Отличительной особенностью данного инструмента является то, что он в качестве анализируемых данных использует нуклеотидную последовательность что позволяет узнать не только как мутация влияет непосредственно на сам ген,

но и место, где произошла мутация и ее тип. В таблице 6 ниже приведены расчеты для SNP обнаруженными при помощи методов, указанных выше. Predictsnp2 интерпретирует свои результаты в бинарном формате «N» и «D» нейтральная (neutral) и (deleterious) «вредная» соответственно.

Таблица 6.

Оценка прогностической значимости генетических вариантов с помощью программы Predictsnp2

Ген	rs ID	REF	ALT	Регион гена	Тип мутации	Влияние мутации
ABCD1	rs76637913	C	G	Exon	NS	N
BUB1B	rs56079734	C	T	Exon	NS	D
BUB1B	rs1801376	G	A	Exon	NS	N
BUB1B	rs1017842	G	C	Exon	NS	N
BUB1B	rs1801528	T	C	Exon	NS	N
BUB1B	rs35611758	A	C	Exon	NS	D
CATSPER2	rs8042868	C	T	Exon	NS	N
DAZL	rs139840516	A	T	Exon	NS	N
DAZL	rs11710967	T	C	Exon	NS	N
DCAF17	rs3731983	A	G	Exon	S	N
DMRT1	rs3739583	T	A	Exon	NS	N
DMRT1	rs35846503	A	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs55931436	G	A	Exon	NS	N
DNAH1	rs13060192	G	C	Exon	NS	D
DNAH1	rs61734654	C	T	Exon	NS	N
DNAH1	rs74363541	C	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs61734640	C	T	Exon	NS	D
DNAH1	rs17052095	G	A	Exon	NS	D
DNAH1	rs74498533	A	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs61739896	C	T	Exon	NS	D
DNAH1	rs56002041	A	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs28434358	A	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs61731638	C	T	Exon	NS	D
DNAH1	rs61734628	C	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs419050	C	G	Exon	NS	N
DNAH1	rs419752	C	T	Exon	NS	D
DNAH1	rs12163565	G	A	Exon	NS	N
GPX4	rs8178967	G	A	Exon	S	N
GPX4	rs73507255	A	G	Exon	NS	D
NPHP4	rs555164	T	A	Exon	NS	D
NPHP4	rs12084067	C	T	Exon	NS	D
NPHP4	rs12120967	C	T	Exon	S	N
NPHP4	rs12093500	G	C	Exon	NS	N
NPHP4	rs547378389	G	A	Exon	NS	N
NPHP4	rs12142270	G	A	Exon	NS	N
POC1A	rs35898691	C	A	Exon	NS	N

Таким образом, в результате биоинформационного анализа из 6227 SNP в исследуемых генах, нами отобрано 11 генетических вариантов для дальнейших верификационных исследований : rs56079734; rs35611758; rs13060192; rs74363541; rs17052095; rs61739896; rs419752; rs73507255; rs555164; rs12084067.

Все найденные 11 генетических вариантов находятся в экзонах и согласно полученным прогнозам влекут за собой снижение функциональности белка.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0018.

### Список литературы (References)

1. Adzhubei, I. A., Schmidt, S., Peshkin, L., Ramensky, V. E., Gerasimova, A., Bork, P., ... & Sunyaev, S. R. (2010). A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature methods*, 7(4), 248-249.
2. Bendl, J., Musil, M., Štourač, J., Zendulka, J., Damborský, J., & Brezovský, J. (2016). PredictSNP2: a unified platform for accurately evaluating SNP effects by exploiting the different characteristics of variants in distinct genomic regions. *PLoS computational biology*, 12(5), e1004962.
3. Choi, Y., & Chan, A. P. (2015). PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. *Bioinformatics*, 31(16), 2745-2747.
4. Dong, C., Wei, P., Jian, X., Gibbs, R., Boerwinkle, E., Wang, K., & Liu, X. (2015). Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Human molecular genetics*, 24(8), 2125-2137.

5. Ioannidis, N. M., Rothstein, J. H., Pejaver, V., Middha, S., McDonnell, S. K., Baheti, S., ... & Sieh, W. (2016). REVEL: an ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *The American Journal of Human Genetics*, 99(4), 877-885.
6. Ng, P. C., & Henikoff, S. (2001). Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome research*, 11(5), 863-874.
7. Pejaver, V., Urresti, J., Lugo-Martinez, J., Pagel, K. A., Lin, G. N., Nam, H. J., ... & Radivojac, P. (2020). Inferring the molecular and phenotypic impact of amino acid variants with MutPred2. *Nature communications*, 11(1), 5918.
8. Sherchkova, T. A., Grigoryan, N. A., Amelina, M. A., Lomteva, S. V., Alexandrova, A. A., Mashkina, E. V., & Shkurat, T. P. (2021). Role of XRCC1, XPC, NBN gene polymorphisms in spermatogenesis. *Gene Reports*, 24, 101238.

Статья поступила в редакцию 25 марта 2025 г.

Принята к печати 31 марта 2025 г.

Received 25, March, 2025

Accepted 31, March, 2025