

Различные сочетания генетических факторов у мужчин с бесплодием и их влияние на фертильность

Сафина Н.Ю.¹, Яманди Т.А.¹, Черных В.Б.², Акуленко Л.В.¹

1 — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
127473, г. Москва, ул. Делегатская 20/1 Россия

2 — ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Генетические причины снижения фертильности у мужчин представлены изменениями генома как отдельными, так и сочетанными. Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости генетических факторов, влияющих на репродукцию, их сочетания и фенотипических проявлений.

Ключевые слова: азооспермия, мужское бесплодие, AZF.

Для цитирования: Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б., Акуленко Л.В. Различные сочетания генетических факторов у мужчин с бесплодием и их влияние на фертильность. *Медицинская генетика* 2020; 19(12): 75-76.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.12.75-76

Автор для корреспонденции: Сафина Наталия Юрьевна; e-mail: natal.s@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Various combinations of genetic factors in men with infertility and their effect on fertility

Safina N.Y.¹, Yamandi T.A.¹, Chernykh V.B.², Akulenko L.V.¹

1 — Moscow state medical and dental university named after A. I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation
Delegatskaya str. 20/1, Moscow, 1127473, Russia

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str. 1, Moscow, 115522, Russia

Genetic causes of decreased fertility in men are represented by changes in the genome both separate and combined. The aim of the study was to study the frequency of occurrence of genetic factors leading to impaired reproduction, their combination and phenotypic manifestations.

Keywords: azoospermia, male infertility, AZF.

For citation: Safina N.Y., Yamandi T.A., Chernykh V.B., Akulenko L.V. Various combinations of genetic factors in men with infertility and their effect on fertility. *Medical genetics* 2020; 19(12): 75-76. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.12.75-76

Corresponding author: Natalia Safina; e-mail: natal.s@mail.ru

Funding. The study was carried out without sponsorship.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest

Accepted: 20.05.2020.

Частоту бесплодных браков в разных странах, в том числе, России, оценивают в пределах 10–20%, до 45% случаев из них связывают с наличием мужского фактора, что является актуальным вопросом андрологии, урологии, репродуктивной медицины [1]. Генетические причины нарушения репродуктивной функции у мужчин представлены различными изменениями генома, отдельными и сочетанными. К частым генетическим факторам, связанным с бесплодием у мужчин, относят хромосомные аномалии (синдромы Клайнфельтера, дисомии Y, гоносомный мозаицизм, структурные

перестройки хромосом [2], и молекулярно-генетические причины (микроделеции длинного плеча Y-хромосомы (локус AZF); мутации и полиморфизмы в гене *CFTR*, «длинные» аллели в экзоне 1 гена *AR*). Несмотря на большое количество исследований, остаются мало изученными сочетания различных генетических факторов, снижающих фертильность, их клинические последствия и фенотипические эффекты. Цель исследования: изучение частоты встречаемости и различных сочетаний генетических факторов бесплодия у мужчин, их влияние на сперматогенез.

Материалы и методы

Обследовано 396 мужчин с бесплодием. По результатам цитогенетического анализа выборка распределена на 3 группы: группа I – мужчины с числовыми аномалиями гоносом ($n=136$); группа II – мужчины со сбалансированными структурными перестройками хромосом ($n=60$); группа III – мужчины с нормальным кариотипом ($n=200$). У пациентов выполнен поиск микроделетий Y-хромосомы (19 маркеров), мутаций гена *CFTR* (22 маркера) и анализ CAG-повторов экзона 1 гена андрогенового рецептора (*AR*). Стандартный спермиологический анализ выполняли согласно Руководству ВОЗ [WHO, 2010].

Результаты

В группе пациентов с аномалиями гоносом обследовано 136 мужчин с различными (в т.ч. мозаичными) вариантами синдрома Клайнфельтера, дисомии Y. Спермиологическое исследование прошли 88 пациентов. Нарушения сперматогенеза различной степени тяжести выявлены у всех обследованных пациентов: азооспермия у 71 (81%), олигоастенотератозооспермия (ОАТ) тяжелой степени у 12 (14%), астенотератозооспермия у 4 (3%), астенозооспермия у 1 (1%). При молекулярно-генетическом анализе у 23 (19%) из 123 обследованных пациентов группы I выявлены различные генетические изменения. У 15 пациентов это были частичные делеции региона AZFc ($b2/b3$, gr/gr). У 21 пациента с синдромом Клайнфельтера обнаружено увеличенное (>28) либо уменьшенное (<17) количество CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR*.

В группе пациентов ($n=60$) со структурными перестройками у большинства выявлены реципрокные транслокации (24 чел./47%), робертсоновские транслокации, чаще с вовлечением 13 и 14 хромосом (23 чел./40%), реже обнаруживались инверсии, комплексные хромосомные перестройки. Спермиологическое исследование выполнено 40 пациентам, патозооспермия диагностирована у 38 (95%) пациентов: азооспермия у 9 (24%), ОАТ у 18 (46%), астенотератозооспермия у 11 (25%) мужчин группы II. У 2 пациентов с робертсоновской транслокацией выявлена нормозооспермия. При молекулярно-генетическом исследовании у 12 (18%) пациентов обнаружено сочетание структурных перестроек хромосом с другими генетическими факторами (микроделетии Y хромосомы – полные и частичные – у 8 (13%) пациентов, мутации гена *CFTR* у 3 (3,5%) пациентов, «длинные» CAG-повторы гена *AR* у 1 (1,5%).

В группу III вошли 200 мужчин с различными нарушениями сперматогенеза и нормальным мужским ка-

риотипом. В структуре спермиологических заключений у 186 (93%) пациентов отмечены азооспермия, ОАТ, у 13 (6,5%) пациентов – астено-/тератозооспермия, у 1 пациента – нормозооспермия. При молекулярно-генетическом исследовании у 56 (28,7%) пациентов диагностированы различные генетические факторы мужского бесплодия: делеции AZF региона у 24 (43%) мужчин, в том числе у 1 в сочетании вариантом IVS8-5T гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *CFTR* диагностированы у 5 (9%) пациентов, при этом у 2 обнаружено сочетание с «длинными» аллелями гена *AR*.

Среди выявленных случаев сочетания генетических факторов мужского бесплодия во всех трех группах преобладали тяжелые формы патозооспермии: у 100%, 70%, 94,5% мужчин групп I, II, III соответственно. У пациентов с сочетанием генетических факторов бесплодия не отмечено изолированной тератозооспермии, нормозооспермии. Таким образом, при сочетании различных генетических факторов, влияющих на фертильность, может усиливаться негативное действие данных генетических нарушений вследствие аддитивного эффекта. Если генетические факторы выявляются в комбинации друг с другом, то, как правило, приводят к утяжелению фенотипических проявлений. Дальнейшее изучение этого вопроса имеет важное значение при использовании методов ВРТ для достижения беременности. Знание этиологии различных форм нарушения фертильности, клинических эффектов необходимо для определения оптимальной тактики лечения.

Литература

1. Чалый М.Е., Ахвледиане Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология; 2017; 2(s2):4-19. Doi:10.18565/urol.2017.2-supplement.4.19/
2. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. и др. Структура генетически обусловленных заболеваний органов репродуктивной системы. Андрология и генитальная хирургия. 2011;3:17–26.
3. Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M., Tüttelmann F.; European Academy of Andrology; European Molecular Genetics Quality Network. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology. 2014;2(1):5-19. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x.

References

1. Chaly M.E., Akhvedian N.D., Kharchilava R.R. Muszshkoe besplodie [Male infertility]. Urologiya; 2017; 2(s2):4-19. Doi:10.18565/urol.2017.2-supplement.4.19 (In Russ.)
2. Kurilo L.F., Sorokina T.M., Chernikh V.B. i.dr. Struktura geneticheski obuslovlennyyh zabolevaniy organov reproduktivnoy sistemy [Structure and pathogenesis of hereditary disorders of the human reproductive system organs]. Andrologiya i genitalnaya hirurgiya [Andrology and Genital Surgery]. 2011;3:17–26. (In Russ.)
3. Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M., Tüttelmann F.; European Academy of Andrology; European Molecular Genetics Quality Network. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology. 2014;2(1):5-19. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x.