

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.11.4-11>

Делеции в AZF локусе и нарушения сперматогенеза у мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y

Штаут М.И.¹, Опарина Н.В.², Шилова Н.В.¹, Сорокина Т.М.¹, Курило Л.Ф.¹, Поляков А.В.¹, Черных В.Б.^{1,3*}

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

2 – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

3 – ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Аномалии кариотипа и микроделеции в локусе AZF (Yq11.2) хромосомы Y являются частыми генетическими причинами мужского бесплодия, вызванного нарушением сперматогенеза, однако эффект их сочетанного влияния недостаточно исследован.

Цель: сравнительный анализ сперматологических показателей у мозаиков по хромосоме Y, имеющих и не имеющих делеции в локусе AZF.

Методы. Обследованы 16 мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y. Анализ кариотипа выполнен с использованием стандартного цитогенетического исследования на культивированных лимфоцитах периферической крови. Молекулярно-цитогенетическое (FISH) исследование проводили для выявления/верификации мозаицизма и структурных аномалий хромосомы Y. Микроделеции хромосомы Y детектировали методом мультиплексной ПЦР. Спермиологическое исследование выполняли в соответствии с рекомендациями Руководства ВОЗ (2010).

Результаты. Цитогенетически идентифицируемые несбалансированные аномалии хромосомы Y обнаружены у 13 (81,25%) из 16 мужчин. Делеции в локусе AZF детектированы у 8 (50%) из 16 пациентов. Выборка разделена на две группы: группа I – без AZF делеций (n=8); и II – с AZF делециями (AZFb+c, n=7 и AZFc, n=1). Выявлены различия в структуре сперматологических диагнозов между группами: в группе I отмечены различные формы патозооспермии (азооспермия – 3; олигоастенотератозооспермия – 3; астенотератозооспермия – 2); в группе II – только тяжелые формы патозооспермии (азооспермия – 7; олигозооспермия тяжелой степени – 1), а также по частоте олигоспермии – 12,5% и 37,5%, соответственно. Более высокая концентрация сперматозоидов обнаружена у пациентов без AZF делеций (группа I – $15,9 \pm 31,0$ млн/мл, группа II – $0,003 \pm 0,009$ млн/мл; $p=0,026$). Не выявлено статистически значимых различий между группами по среднему возрасту пациентов, объему, pH и вязкости эякулята.

Выводы. Структурные аномалии и микроделеции хромосомы Y в локусе AZF (Yq11.2) встречаются с высокой частотой у пациентов с мозаицизмом по хромосоме Y. Несбалансированные перестройки хромосомы Y и патогенные микроделеции в локусе AZF у мужчин-мозаиков по хромосоме Y характеризуются тяжелой степенью нарушения сперматогенеза. Сохранение фертильного потенциала мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y возможно при отсутствии несбалансированных перестроек и тяжелых типов AZF делеций.

Ключевые слова: сперматогенез, мозаицизм, хромосома Y, микроделеции, локус AZF, половые клетки.

Для цитирования: Штаут М.И., Опарина Н.В., Шилова Н.В., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков А.В., Черных В.Б. Делеции в AZF локусе и нарушения сперматогенеза у мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y. *Медицинская генетика* 2022; 21(11): 4-11.

Автор для корреспонденции: Черных В.Б.; e-mail: chernykh@med-gen.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.10.2022

AZF deletion and spermatogenesis defects in men with Y chromosome mosaicism

Shtaut M.I.¹, Oparina N.V.², Sorokina T.M.¹, Kurilo L.F.¹, Shilova N.V.¹, Polyakov A.V.¹, Chernykh V.B.^{1,3}

1 – Research Centre for Medical Genetic
1, Moskvorechie str., Moscow, 115122, Russian Federation

2 – Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
61/2, Schepkina str., Moscow, 129110 Russian Federation

3 – Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Introduction. Chromosome abnormalities and microdeletions in the AZF (Yq11.2) locus of the Y chromosome are common genetic causes of male infertility caused by impaired spermatogenesis, however, the effect of their combined influence has not been sufficiently investigated.

Aim: a comparative analysis of semen parameters in the Y-chromosome mosaics with and without AZF deletions.

Methods. 16 male patients with Y chromosome mosaicism were examined. Chromosome analysis was done using by standard cytogenetic examination. Fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed to identify/verify mosaicism and determine the structural Y chromosome abnormalities. The Y chromosome microdeletions were detected by multiplex PCR. The semen examination was carried out with the recommendations of the WHO Guidelines (2010).

Results. Cytogenetically identifiable unbalanced the Y chromosome abnormalities were found in 13 patients (81.2%) of 16 patients. AZF deletion were detected in 8 patients (50%) of 16 patients. The patients were divided into two groups: group I – patients without AZF deletions (n=8), group II – patients with AZF deletions: AZFb+c, n=7 and AZFc (b2/b4), n=1 (n=8). Prominent difference in sperm diagnosis was revealed between the groups: in group I, there was a various degree of pathozoospermia (azoospermia – 3; oligoasthenoteratozoospermia – 3; asthenoteratozoospermia – 2); in group II, only severe forms of pathozoospermia (azoospermia – 7; oligozoospermia severe – 1), as well as the frequency of oligospermia – 12.5% and 37.5%, respectively. A higher concentration of spermatozoa was found in patients without AZF deletions (group I – 15.9 ± 31.0 million/ml, group II – 0.003 ± 0.009 million/ml; $p=0.026$). There was no statistically significant difference between the average age of patients in the groups, ejaculate volume, pH and viscosity of ejaculate.

Conclusion. There is high frequency of structural Y chromosome abnormalities and microdeletions in the AZF (Yq11.2) locus in the Y chromosome mosaics. Unbalanced cytogenetic Y chromosome rearrangements and pathogenic AZF microdeletions are characterized by a severe degree of spermatogenesis disorder in male patients with Y chromosome mosaicism. The preservation of fertility potential in men with Y chromosome mosaicism is possible in the absence of unbalanced rearrangements and severe types of AZF deletions.

Keywords: spermatogenesis, mosaicism, Y chromosome, microdeletions, AZF locus, germ cells.

For citation: Shtaut M.I., Oparina N.V., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Shilova N.V., Polyakov A.V., Chernykh V.B. AZF deletion and spermatogenesis defects in men with Y chromosome mosaicism. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(11): 4-11. (In Russ.)

Corresponding author: Chernykh V.B.; e-mail: chernykh@med-gen.ru

Funding. The work was carried out according to the state order of the Ministry of Science and Higher Education.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.10.2022

Введение

Бесплодие в браке является актуальной проблемой, определяемой нарушением фертильности у женщин (45%), мужчин (45%), и в 10% случаев – у обоих супругов. Мужское бесплодие, связанное с синдромальными формами и тяжелыми формами патозооспермии, не менее чем в 20–25% случаев обусловлено генетическими причинами [1–3]. Микроделеции в локусе AZF и цитогенетически идентифицируемые несбалансированные аномалии хромосомы Y являются одними из частых генетических причин нарушения сперматогенеза и мужского бесплодия, нарушений

формирования пола и первичного гипогонадизма [3–7]. У некоторых пациентов могут присутствовать две или несколько причин или патогенных факторов вместе, что может отягощать нарушения сперматогенеза, однако их взаимное влияние и сочетанный эффект на гаметогенез недостаточно исследованы [7].

Целью исследования являлись исследование микроделений в локусе AZF и сравнительный анализ сперматологических показателей у мужчин с наличием структурных аномалий и/или мозаицизма по Y-хромосоме.

Методы

В группу обследованных пациентов отобраны 16 мужчин в возрасте от 16 до 49 ($33,1 \pm 8,5$) лет, у которых при цитогенетическом исследовании обнаружен мозаицизм по хромосоме Y. Пациенты обследованы в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» в связи с нарушением формирования пола, гипогонадизмом, бесплодием/нарушением фертильности или по поводу планирования беременности. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ». Все пациенты дали письменное добровольное информирование согласие на участие в данном исследовании.

Анализ кариотипа выполнен методом стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) на культивированных лимфоцитах периферической крови с использованием GTG-окрашивания. Молекулярно-цитогенетическое (FISH) исследование выполняли для выявления/верификации мозаицизма и определения структурной аномалии хромосомы Y. Микроделеции хромосомы Y детектировали методом мультиплексной ПЦР с праймерами для локусов *SRY* и *ZFX/ZFY* (Yp11.3); sY84, sY86, sY615 (AZFa), sY127, sY134 (AZFb), sY254, sY255 (AZFc), рекомендованных лабораторным Руководством [5]. Спермиологическое исследование проводили в соответствии с рекомендациями Руководства ВОЗ (2010) [8]. Десяти пациентам выполнен количественный кариологический анализ незрелых половых клеток (ККА НПК) из осадка эякулята (патент проф. Л.Ф. Курило №2328736) [9]. Статистический анализ данных выполняли с использованием программы StatSoft STATISTICA, версия 8. Наличие статистически значимых различий между группами определяли, принимая критический уровень значимости равным 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

По данным комплексного цитогенетического исследования у всех пациентов обнаружен мозаицизм по хромосоме Y, в том числе такие его варианты, как: X/X,r(Y) (n=1); X/X,del(Y)(q12) (n=1); X/XY/XY (n=2); X/X,psudic(Y)(p11.32) (n=1); X/XY (n=1); XX/XY (n=1); X/X,del(Y)(q11.2) (n=1); X/X,del(Y)(q11.2)/X,idic(Y)(q11.2)/X,psudic(Y)(q11.2),+psudic(Y)(q11.2) (n=1); X/X,psudic(Y)(q11.2) (n=4); X/X,psudic(Y)(q11.2)/X,psudic(Y)(q11.2),+psudic(Y)(q11.2) (n=1); X/X,der(Y) (n=2) (табл. 1).

Патогенные микроделеции хромосомы Y обнаружены у 8 из 16 (50%) пациентов: AZFb+c (n=7) и AZFc(b2/b4) (n=1). Во всех случаях обнаруженные делеции в локусе AZF обусловлены цитогенетически несбалансированными перестройками с потерей дистальной части эухроматинового региона (Yq11.2) и дистального гетерохроматина (Yq12) длинного плеча хромосомы Y, в большинстве случаев представленные псевдодидцентрическими хромосомами psudicYp (табл. 1). Среднее количество Y-несущих клеток в общей выборке составило $63,4\% \pm 26,9\%$ (20-99%), в группах с делециями и без делеций в локусе AZF – $64,2\% \pm 21,7\%$ (33-83%) и $62,8\% \pm 32,4\%$ (20-99%) соответственно. Цитогенетически идентифицируемые аномалии хромосомы Y (в 7 из 13 случаев представленными изодидцентрическими хромосомами) обнаружены у 5 из 8 пациентов группы I и у всех из 8 пациентов группы II (табл. 1).

При ЦПР-анализе маркеров, специфичных для хромосомы Y, патогенные делеции в локусе AZF (Yq11.2) обнаружены у 8 из 16 (50%) пациентов. Среди выявленных делеций Yq преобладали захватывающие регионы AZFb и AZFc (n=6), реже встречали делеции, целиком удаляющие регион AZFc (n=2). У всех пациентов с делециями AZF при цитогенетическом исследовании обнаружены структурные перестройки хромосомы Y, псевдодидцентрические хромосомы Y, терминальные делеции Yq, у двух пациентов в кариотипе обнаружена маркерная хромосома. Хотя тип структурной хромосомной аномалии у них не был определен, по результатам ПЦР очевидно, что маркерная хромосома представляет собой дериват хромосомы Y (табл. 1). Учитывая наличие делеции регионов AZFb и/или AZFc, у данных пациентов присутствовала несбалансированная структурная аномалия хромосомы Y с потерей дистальной части ее длинного плеча. Среди мужчин, у которых не обнаружено микроделеций в локусе AZF, структурные аномалии хромосомы Y выявлены у 4 из 8 пациентов: кольцевая Y, n=1; терминальная делеция Yq11.2, n=2; дидцентрические хромосомы Y, n=2 (табл. 1). У пациента, имеющего клеточный клон с дидцентрической хромосомой Y по короткому плечу с точкой разрыва в локусе Yq11.2, отсутствие AZF делеций, вероятно, обусловлено наличием клеток с цитогенетически интактной хромосомой Y (46,XY) (табл. 1).

По результатам молекулярно-генетического исследования выборка разделена на две группы: I – без AZF-делеций (n=8); II – с AZF-делециями (n=8). Средний возраст значимо не различался между груп-

Таблица 1. Результаты цитогенетического и молекулярно-генетического обследования 16 пациентов мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y**Table 1. Results of cytogenetic and molecular genetic examination of 16 male patients with Y chromosome mosaicism**

Кариотип по данным СЦИ	Кариотип по результатам FISH исследования	Делеция AZF	Клинический диагноз	Сперматологический диагноз
mos 45,X[7]/46,X,r(Y)[23]	mos 45,X(57%)/46,X,r(Y)(43%)	-	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия/криптозооспермия
46,XYq-	mos 45,X(5,5%)/46,X,del(Y)(q12)(94,5%)	-	Бесплодие в браке вторичное, мужской фактор	олигоастенотерато-зооспермия
mos 45,X[3]/46,XY[29]	mos 45,X(5%)/46,XY(87%)/47,XY(8%)	-	Бесплодие в браке вторичное, мужской фактор	астенотератозоо-спермия
46,X,mar mar – der(Y)	mos 46,X,psuidic(Y)(p11.32)(99%)/45,X(1%)	-	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия/криптозооспермия
mos 45,X[20]/46,XY[12]	mos 45,X(56%)/46,XY(44%) – лимфоциты, mos 45,X(22%)/46,XY(78%) – буккальный эпителий	-	Бесплодие в браке вторичное, мужской фактор	астенотератозоо-спермия
mos 45,X/46,XY/47,XY	н.и.	-	Мужское бесплодие, первичное	олигоастенотерато-зооспермия
mos 45,X/46,XY	mos 45,X(56%)/46,X,psuidic(Y)(q11.2)(9%)/ 47,XY(35%) – лимфоциты; mos 45,X(9%)/46,X,psuidic(Y)(q11.2)(20%)/ 47,XY(71%) – буккальный эпителий	-	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия
mos 46,XX[24]/46,XY[6]	н.и.	-	Мужское бесплодие, первичное	олигоастенотерато-зооспермия
mos 46,X,der(Y)[34]/45,X[11]	mos 46,X,psuidic(Y)(q11.2)(83%)/45,X(17%)	del AZFb+c	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия
mos 46,X,psuidic(Y)(q11.2)[23]/ 45,X[7]	н.и.	del AZFc	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия/криптозооспермия
mos 46,X,mar[26]/45,X[9] mar – der(Y)	н.и.	del AZFc	Мужское бесплодие, первичное	олигоастенотератозооспермия
mos 46,X,mar[36]/45,X[4]	mos 45,X(22%)/46,X,del(Y)(q11.2)(40%)/ 46,X,psuidic(Y)(q11.2)(36%)/ 47,X,psuidic(Y)(q11.2),+p-suidic(Y)(q11.2)(2%)	del AZFb+c	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия
mos 45,X/46,X,del(Y)(q11.2)	mos 45,X(60%)/46,X,del(Y)(q11.2)(40%)	del AZFb+c	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия/криптозооспермия
mos 46,X,der(Y)[19]/45,X[11]	mos 45,X(67%)/46,X,psuidic(Y)(q11.2)(32%)/ 47,X,psuidic(Y)(q11.2),+psuidic(Y)(q11.2)(1%)	del AZFb+c	Мужское бесплодие, первичное	азооспермия
mos 45,X/46,X,psuidic(Y)(q11.2)	н.и.	del AZFb+c	Мужское бесплодие, первичное	олигоастенотерато-зооспермия
mos 45,X/46,X,mar, mar – der(Y)	н.и.	del AZFb+c	Мужское бесплодие, первичное	олигоастенотерато-зооспермия

Примечание: н.и. – не исследовали.

пами I и II ($33,1 \pm 11,8$ лет и $32,0 \pm 3,8$ лет, соответственно). Сравнительный анализ результатов сперматологического исследования позволил выявить различие в структуре патозооспермии между группами, а также в частоте олигоспермии – 12,5% и 37,5% соответственно. Так, в группе I отмечали различные формы патозооспермии, в том числе нетяжелые (азооспермия – 3; олигоастенотератозооспермия – 3; астенотератозооспермия – 2); в группе II – только тяжелые формы (азооспермия – 7; олигозооспермия тяжелой степени – 1), У обоих мужчин-мозаиков с нормальным количеством сперматозоидов (т.е. не было азооспермии или олигозооспермии) не выявлено несбалансированных структурных аномалий хромосомы Y и AZF-делеций. У них отмечено вторичное бесплодие в браке с наличием астенотератозооспермии (табл. 1).

Сравнительный анализ результатов стандартного спермиологического исследования не выявил статистически значимого различия между группами по объёму, pH и вязкости эякулята (табл. 2). У пациентов без делеций в локусе AZF отмечена статистически значимо более высокая концентрация сперматозоидов, чем у мужчин с наличием патогенных делеций AZF (группа I – $15,9 \pm 31,0$ млн/мл, группа II – $0,003 \pm 0,009$ млн/мл; $p=0,026$).

ККА НПК из осадка эякулята выполнен 10 пациентам с мозаицизмом по хромосоме Y (азооспермия/криптозооспермия, $n=8$ и олигозооспермия тяжелой степени, $n=2$), у 6 из них обнаружены делеции AZF (AZFb+c, $n=5$; AZFc, $n=1$). У двух пациентов с азооспермией и делецией AZFb+c в эякуляте не найдены ни сперматозоиды, ни незрелые половые клетки (НПК). У остальных 8 пациентов использование ККА НПК по-

зволило обнаружить в семенной жидкости небольшое количество половых клеток, как зрелых (сперматозоидов), так и незрелых, находящихся на различных стадиях развития: сперматоциты, сперматиды и неидентифицированные (дегенерирующие) половые клетки. Сперматозоиды, обнаруженные в осадке эякулята, имели неспецифические морфологические дефекты (аномалии головки, акросомы, жгутика), т.е. являлись атипичными. У трех пациентов с азооспермией, в том числе у одного пациента с делецией AZFb+c, обнаружены признаки блока сперматогенеза в профазе I мейоза. Наиболее выраженный мейотический блок выявлен у пациента с мозаичной кольцевой хромосомой Y. У данного пациента отмечено значительное повышение доли НПК: сперматоцитов в прелептене-зиготене и пахитене профазы I мейоза – 18,0% и 3,8%, по сравнению с референсными значениями – $0,66 \pm 0,16\%$ и $0,45 \pm 0,10\%$ соответственно).

Обсуждение

Мозаицизм по половым хромосомам часто отмечается у пациентов с нарушением формирования пола и полового развития, гипогонадизмом, нарушением гаметогенеза и репродуктивной функции [10]. Частота гоносомного мозаицизма, в частности, мозаицизма по хромосоме Y, его влияние на фенотип недостаточно исследованы. Частота мозаицизма X/Y среди мужчин с бесплодием составляет 0,78% [11]. Фенотипический спектр мозаиков по хромосоме Y варьирует от пациентов женского пола с сохранной или нарушенной фертильностью, пациентов с различной степенью интерсексуального развития органов половой системы до мужского с сохранной или нарушенной фертильностью [10-14]. В определенной мере клини-

Таблица 2. Результаты сперматологического исследования пациентов мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y ($n=16$)

Table 2. Results of spermatological examination of male patients with Y chromosome mosaicism ($n=16$)

Группа (количество пациентов, n)	Возраст, лет	Объём эякулята, мл	pH эякулята, ед.	Вязкость эякулята, мм	Концентрация сперматозоидов, млн/мл
Группа I: мужчины-мозаики по Y-хромосоме без делеций в локусе AZF ($n=8$)	$33,1 \pm 11,8$ (16-49)	$2,5 \pm 1,7$ (0,2-5,0)	$7,5 \pm 0,4$ (7,0-8,0)	$26,7 \pm 11,5$ (20,0-40,0)	$15,9 \pm 30,9$ (0,0-0,025)
Группа II: мужчины-мозаики по Y-хромосоме с делециями в AZF локусе ($n=8$)	$32,0 \pm 3,8$ (25-36)	$3,6 \pm 1,2$ (1,0-5,0)	$7,7 \pm 0,2$ (7,5-8,0)	$11,6 \pm 16,3$ (1,0-40,0)	$0,003 \pm 0,009$ (0,0-89,0)
<i>p</i>	0,599	0,189	0,414	0,136	0,026

ческие формы и фенотипические проявления обусловлены типом гоносомной аномалии и выраженностью мозаицизма, процентным соотношением клеточных линий с различным набором половых хромосом в гонадах. При этом у пациентов с мозаицизмом по хромосоме Y часто отмечается выраженная межтканевая вариабельность [14].

Несбалансированные структурные аномалии хромосомы Y и микроделеции в локусе AZF встречаются с высокой частотой (до 30% и более) у пациентов с мозаицизмом по хромосоме Y [13–17]. Несбалансированные перестройки хромосомы Y и патогенные микроделеции в локусе AZF у мужчин-мозаиков по хромосоме Y характеризуются тяжелой степенью нарушения сперматогенеза (необструктивной формой азооспермии и крайне тяжелой формой олигозооспермии). В наиболее крупной из исследованных выборок пациентов мужского пола с мозаицизмом X/Y цитогенетически идентифицированные аномалии хромосомы Y обнаружены у 23,4% пациентов, микроделеции в локусе AZF детектированы у 10% мужчин с кариотипом 45,X/46,XY без структурных аномалий Y-хромосомы при цитогенетическом исследовании [11]. Как и в нашей работе, в данном исследовании были обнаружены делеции AZFc и AZFb+c, при этом наиболее частыми являлись делеции AZFb+c, что обусловлено наличием несбалансированных перестроек хромосомы Y с потерей большей части ее длинного плеча в результате цитогенетически идентифицируемой перестройки. В работе Mohammadpour Lashkari с соавт. у 52,5% сперматологически обследованных пациентов диагностирована азооспермия, у 27,5% – олигозооспермия, как правило, тяжелой степени, у 10% – астенозооспермия и у 10% пациентов – нормозооспермия [11]. В нашей выборке делеции в локусе AZF встречались у 50% пациентов, что, вероятно, обусловлено включением в выборку пациентов со структурными аномалиями хромосомы Y. У 50% пациентов диагностирована азооспермия или криптозооспермия, 37,5% – олигозооспермия и 12,5% – астенотератозооспермия. Нами не обнаружено значимого различия по тяжести нарушения сперматогенеза и выраженности мозаицизма между пациентами с делециями и без делеций в локусе AZF. Обнаружение единичных сперматозоидов в осадке эякулята у пациентов с азооспермией (по данным стандартного спермиологического исследования), имеющих мозаицизм по хромосоме Y, в том числе со структурными аномалиями Y и/или делециями

AZF, свидетельствует о частично сохранном сперматогенезе у данных пациентов. Выявление у части пациентов с азооспермией криптозооспермии может быть связано с более эффективной детекцией половых клеток в эякуляте методом ККА НПК по сравнению с методикой стандартного спермиологического исследования [9].

Наличие в кариотипе таких структурных аномалий хромосомы Y, как кольцевые и дицентрические Yp и Yq хромосомы, даже в отсутствие нарушений формирования пола в виде тяжелых форм нарушения развития тестикул и первичного гипогонадизма, вне зависимости от наличия или отсутствия патогенных AZF делеций приводит к тяжелому нарушению сперматогенеза и первичному мужскому бесплодию [10]. Нарушение конъюгации половых хромосом и формирования X-Y бивалента в профазе мейоза I у мужчин с кольцевыми Y или изодицентрическими хромосомами Yq, делециями регионов AZFb и AZFc, контролирующими деление и созревание мужских половых клеток, приводит к блоку мейоза и гибели сперматозоидов, и, как следствие, – к необструктивной азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени [18, 19]. Сохранение фертильного потенциала (для оплодотворения естественным путем или методами ВРТ), проведение программ ЭКО/ИКСИ с собственными гаметам у мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y возможно при отсутствии тяжелых форм нарушения формирования пола и тяжелых нарушений сперматогенеза (синдрома «только клетки Сертоли», мейотического блока). При наличии таких типов делеций AZF, как полные делеции AZFb, делеции AZFb+c и AZFa+b+c, не показано выполнение тестикулярной биопсии (как у мозаиков, так и мужчин без мозаицизма), а решение проблемы деторождения рекомендуется с использованием программ ВРТ с донорскими сперматозоидами [11, 20].

Заключение

Структурные аномалии и микроделеции хромосомы Y в локусе AZF (Yq11.2) встречаются с высокой частотой у пациентов с мозаицизмом по хромосоме Y. Несбалансированные перестройки хромосомы Y, такие как кольцевые, изохромосомы и изодицентрические хромосомы Y, а также патогенные микроделеции в локусе AZF у мужчин-мозаиков по хромосоме Y характеризуются тяжелой степенью нарушения сперматогенеза. Сохранение фертильного потенциала мужчин с мозаицизмом по хромосоме Y возможно при отсутствии несбалансированных перестроек и тяжелых типов AZF делеций.

Литература

- Krausz C., Escamilla A.R. Genetics of Male Infertility. *Nat Rev Urol*. 2018; 15 (6): 369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3
- Hotaling J., Carrell D.T. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. *Andrology* 2014; 2(3): 339-350. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00200.x
- Черных В.Б., Яманди Т.А., Сафина Н.Ю. Новые молекулярные технологии в диагностике генетических причин мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(1):10-22. doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-10-22
- Vogt P.H., Edelmänn A., Kirsch S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996; 5(7): 933-943. doi: 10.1093/hmg/5.7.933
- 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
- Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. *Проблемы репродукции*. 2009;15(1): 10-15.
- Черных В.Б. Гonosомные аномалии и CNV, и их диагностика. *Медицинская генетика*. 2018; 17(10): 8-14. doi: 10.25557/2073-7998.2018.10.8-14
- Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с.
- Сорокина Т.М., Андреева М.В., Штаут М.И. и др. Оценка состояния сперматогенеза у пациентов с азоо-/криптозооспермией с помощью метода количественного кариологического анализа незрелых половых клеток. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(1):75-81. doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-75-81
- Gardner McKinlay R.J., Gardner D.J.A. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5th ed. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford University Press, 2018, 1268 p.
- Mohammadpour Lashkari F., Sadighi Gilani M.A., Ghaheeri A. et al. Clinical aspects of 49 infertile males with 45,X/46,XY mosaicism karyotype: A case series. *Andrologia*. 2018;50(5):e13009. doi: 10.1111/and.13009
- Hsu L.Y. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet*. 1994;53(2):108-40. doi: 10.1002/ajmg.132053020
- Wu Q., Wang C., Shi H. et al. The clinical manifestation and genetic evaluation in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *Sex Dev*. 2017; 11(2):64-69. doi: 10.1159/000455260
- Опарина Н.В., Райгородская Н.Ю., Латышев О.Ю. и др. Тканевой гоносомный мозаицизм у пациентов с нарушением формирования пола, связанным с аномалиями дифференцировки гонад. *Генетика*. 2021;57(11):1306-1317. doi: 10.31857/S0016675821110102
- Li L., Zhang H., Yang Y. et al. High frequency of Y chromosome microdeletions in male infertility patients with 45,X/46,XY mosaicism. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(3):e8980. doi: 10.1590/1414-431X20198980
- Alvarez-Nava F., Puerta H. Y-chromosome microdeletions in 45,X/46,XY patients. *Am J Med Genet A*. 2006;140(10):1128-30. doi: 10.1002/ajmg.a.31231.
- dos Santos A.P., Andrade J.G., Piveta C.S. et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45,X/46,XY karyotype or its variants. *BMC Med Genet*. 2013;14:115. doi: 10.1186/1471-2350-14-115.
- Lehmann K.J., Kovac J.R., Xu J., Fischer M.A. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(9):939-42. doi: 10.1007/s10815-012-9822-y
- Clark O.A., Köksal I.T., Karaüzüm S.B., Cetin Z. A patient with azoospermia and 45,X/46,X,r(Y)(p11.2q11.2) mosaicism without AZF deletions. *Genet Couns*. 2015;26(3):347-51.
- Kilic S., Yukse B., Tasdemir N. et al. Assisted reproductive treatment applications in men with normal phenotype but 45,X/46,XY mosaic karyotype: clinical and genetic perspectives. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49: 199-202. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60042-3

References

- Krausz C., Escamilla A.R. Genetics of Male Infertility. *Nat Rev Urol*. 2018; 15 (6): 369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3
- Hotaling J., Carrell D.T. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. *Andrology* 2014; 2(3): 339-350. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00200.x
- Chernykh V.B., Yamandi T.A., Safina N.Yu. Novyye molekulyarnyye tekhnologii v diagnostike geneticheskikh prichin muzhskogo besplodiya New molecular technologies in genetic diagnosis of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*. 2017;18(1):10-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-10-22>
- Vogt P.H., Edelmänn A., Kirsch S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996; 5(7): 933-943. doi: 10.1093/hmg/5.7.933
- 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
- Chernykh V.B. AZF deletions – chastaya geneticheskaya prichina besplodiya u muzhchinn: sovremennoye sostoyaniye issledovaniy [AZF deletions are a common genetic cause of male infertility: state of the art] *Problemy reproduktiv [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2009; 15 (1): 10-15. (In Russ.)
- Chernykh V.B. Gonosomnyye anomalii i CNV, i ikh diagnostika [Sex chromosomes abnormalities and CNVs, and their diagnosis]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2018;17(10):8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.10.8-14>
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010, 287 p.
- Sorokina T.M., Andreeva M.V., Shtaut M.I., Chernykh V.B., Kurilo L.F. Otsenka sostoyaniya spermatogeneza u patsiyentov s azoo-/kriptozoospermiey s pomoshch'yu metoda kolichestvennogo kariologicheskogo analiza nezrelykh polovykh kletok [Quantitative karyological analysis of immature germ cells for the evaluation of spermatogenesis in patients with azoospermia or cryptozoospermia]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*. 2019;20(1):75-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-75-81>
- Gardner McKinlay R.J., Gardner D.J.A. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5th ed. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford University Press, 2018, 1268 p.
- Mohammadpour Lashkari F., Sadighi Gilani M.A., Ghaheeri A. et al. Clinical aspects of 49 infertile males with 45,X/46,XY mosaicism karyotype: A case series. *Andrologia*. 2018;50(5):e13009. doi: 10.1111/and.13009

12. Hsu L.Y. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet.* 1994;53(2):108-40. doi: 10.1002/ajmg.132053020
13. Wu Q., Wang C., Shi H. et al. The clinical manifestation and genetic evaluation in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *Sex Dev.* 2017; 11(2):64-69. doi: 10.1159/000455260
14. Oparina N.V., Raygorodskaya N. Yu., Latyshev O. Yu., et al. Tkanevoy gonosomnyy mozaitizm u patsiyentov s narusheniyem formirovaniya pola, svyazannym s anomaliyami differentsirovki gonad [Inter-tissue gonosomal mosaicism in patients with disorders sex development, related to gonadal differentiation abnormalities]. *Genetika [Genetics]*. 2021;57(11):1306-1317. doi: 10.31857/S0016675821110102 (in Russ.)
15. Li L., Zhang H., Yang Y. et al. High frequency of Y chromosome microdeletions in male infertility patients with 45,X/46,XY mosaicism. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(3):e8980. doi: 10.1590/1414-431X20198980
16. Alvarez-Nava F., Puerta H. Y-chromosome microdeletions in 45,X/46,XY patients. *Am J Med Genet A.* 2006;140(10):1128-30. doi: 10.1002/ajmg.a.31231.
17. dos Santos A.P., Andrade J.G., Piveta C.S. et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45,X/46,XY karyotype or its variants. *BMC Med Genet.* 2013;14:115. doi: 10.1186/1471-2350-14-115.
18. Lehmann K.J., Kovac J.R., Xu J., Fischer M.A. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(9):939-42. doi: 10.1007/s10815-012-9822-y
19. Clark O.A., Köksal I.T., Karaüzüm S.B., Cetin Z. A patient with azoospermia and 45,X/46,X,r(Y)(p11.2q11.2) mosaicism without AZF deletions. *Genet Couns.* 2015;26(3):347-51.
20. Kilic S., Yukse B., Tasdemir N. et al. Assisted reproductive treatment applications in men with normal phenotype but 45,X/46,XY mosaic karyotype: clinical and genetic perspectives. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49: 199-202. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60042-3