<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.02.46-54>

Исследование микроделеций Y-хромосомы и сперматологических нарушений у пациентов с Y-аутосомными транслокациями

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

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

2 – ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского
119435, Москва, Россия, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

3 – ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.
117997, Россия, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1

Y-аутосомные транслокации – редкие структурные аномалии хромосом, которые оказывают различное влияние на развитие половой системы, гаметогенез и фертильность. В статье представлены результаты генетического и сперматологического обследования группы из 14 мужчин с Y-аутосомными транслокациями. Выполняли цитогенетическое, молекулярно-цитогенетическое (FISH), молекулярно-генетическое и комплексное сперматологическое (стандартный спермиологический анализ и количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из осадка эякулята – ККА НПК) исследования. У всех пациентов выявлены немозаичные Y-аутосомные перестройки: 10 сбалансированных транслокаций (с аутосомами 1; 8; 13-16; 20; 21) и 4 несбалансированных перестройки (с аутосомами 5, 13, 22). Пациенты являлись фенотипически нормальными мужчинами, без аномалий формирования пола, пороков развития, нарушения роста, физического развития, умственной отсталости. По результатам молекулярного анализа Y-хромосомы ген *SRY* выявлен у 13 пациентов, патогенные микроделции в локусе Yq11.2 (AZFa+b+c, AZFb+c) обнаружены у двух пациентов. У одного пациента молекулярный анализ не проводился. По данным сперматологического анализа у 11 пациентов обнаружена азооспермия, у одного – олигозооспермия тяжелой степени, у одного – олигоастенозооспермия, у одного – нормозооспермия. Признаки полного или частичного блока сперматогенеза в профазе I мейоза выявлены у 3 из 7 пациентов, которым выполнен ККА НПК.

Ключевые слова: азооспермия, олигозооспермия, микроделции, мужское бесплодие, половые хромосомы, сперматогенез, транслокации, AZF локус.

Для цитирования: Штаут М.И., Опарина Н.В., Андреева М.В., Курило Л.Ф., Соловова О.А., Сорокина Т.М., Шилова Н.В., Поляков А.В., Черных В.Б. Исследование микроделций Y-хромосомы и сперматологических нарушений у пациентов с Y-аутосомными транслокациями. *Медицинская генетика* 2024; 23(2): 46-54.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.01.2024

An evaluation of the Y chromosome microdeletions and spermatogenesis defects in patients with Y-autosomal translocations

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

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow 115522, Russian Federation

2 – Petrovsky National Research Centre of Surgery
2, Abrikosovsky pereulok, Moscow, 119435, Russian Federation

3 – N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russian Federation

Y-autosome translocations are rare structural chromosomal abnormalities that have a different effect on the reproductive system, gametogenesis and human fertility. The article presents the results of genetic and semen examination of a group of 14 men with Y-autosomal translocations. Cytogenetic, molecular cytogenetic, molecular cytogenetic (FISH), molecular genetic and complex semen studies, including standard semen analysis and quantitative karyological analysis of immature germ cells (QKA of IGCs) from the ejaculate sediment, were performed. Non-mosaic (10 balanced and 4 unbalanced) translocations involving the Y chromosome and one of the

autosomes (chromosomes 1, 5, 8, 13-16, 20-22) were detected. The patients were phenotypically normal men, without disorders of sex development, congenital malformations, growth and physical development disorders, mental retardation. Molecular analysis of the Y chromosome performed in 13 patients has detected the SRY locus in all patients; pathogenic Yq11 microdeletions (AZFa+b+c, AZFb+c) were found in two patients. Semen analysis shown various diagnosis, including azoospermia (n=11), severe oligozoospermia (n=1), oligoastenoospermia (n=1), and normozoospermia (n=1). Signs of a complete or partial ϕ arrest at prophase I of meiosis were detected in 3 out of 7 patients who underwent QKA of IGCs.

Keywords: azoospermia, microdeletions, male infertility, sex chromosomes, spermatogenesis, translocations, AZF locus.

For citation: Shtaut M.I., Oparina N.V., Andreeva M.V., Kurilo L.F., Solovova A.O., Sorokina T.M., Shilova N.V., Polyakov A.V., Chernykh V.B. An evaluation of the Y chromosome microdeletions and spermatogenesis defects in patients with Y-autosomal translocations. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(2): 46-54. (In Russian).

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

Funding. The study was carried out under the state assignment for the Research Centre for Medical Genetics.

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

Accepted: 20.01.2024

Введение

Структурные Y-аутосомные перестройки являются редкими аномалиями хромосом, которые могут быть сбалансированными и несбалансированными [1-3]. Они могут оказывать различное влияние на развитие половой системы, гаметогенез и фертильность в зависимости от типа перестройки, от хромосом и локусов, вовлеченных в перестройку, и от расположения точек разрывов. Частота Y-аутосомных транслокаций в общей популяции составляет примерно 1 на 2000 человек [2]. Наиболее частым вариантом (до 70% случаев, включая семейное носительство) являются транслокации материала длинного плеча Y-хромосомы на короткое плечо акроцентрических хромосом 15 и 22 [1, 3, 4]. Как правило, точки разрывов в акроцентрических хромосомах располагаются в интервале p11-p13, а на Y-хромосоме – в локусе Yq12. Самой распространенной Y-аутосомной перестройкой является транслокация t(Y;15)(q12;p12). Мужчины и женщины в равной степени могут быть носителями der(Y;15)t(Y;15)(q12;p12), не иметь аномалий фенотипа и нарушений фертильности [1].

В отличие от носителей X-аутосомных и X-Y транслокаций, мужчины-носители Y-аутосомных транслокаций характеризуются более выраженной вариабельностью сперматологических показателей и различными нарушениями фертильности. Тяжелые нарушения сперматогенеза (необструктивная азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени) у носителей Y-аутосомных транслокаций может быть результатом несбалансированной перестройки с полной или частичной утратой (делецией) эухроматинового региона длинного плеча Y-хромосомы, содержащего локус AZF (azoospermia factor) [5]. Очень ред-

ким событием является сочетание Y-аутосомной перестройки и наличия двух X-хромосом в кариотипе – уникальные транслокационные варианты синдрома Клайнфельтера [6]. Другим механизмом нарушения сперматогенеза и мужского бесплодия у носителей Y-аутосомных транслокаций является нарушение конъюгации гомологичных хромосом и их мейотической рекомбинации. Такие варианты отмечены у пациентов с точками разрывов в псевдоаутосомной области PAR1 (Yp11.3). Полная или частичная потеря PAR1 приводит к нарушению мейоза из-за дефектов конъюгации и отсутствия нормальной рекомбинации между X и Y хромосомами [7-9].

Целью работы стало исследование микроделетий Y-хромосомы и нарушений сперматогенеза и мейоза у пациентов с различными Y-аутосомными транслокациями.

Методы

Группу обследованных индивидуумов составили 14 неродственных пациентов в возрасте от 23 до 42 лет (точные сведения о возрасте отсутствовали у одного взрослого мужчины), которые обратились для медико-генетического консультирования и обследования по поводу первичного бесплодия в браке. Пациенты являлись фенотипически нормальными мужчинами, без аномалий формирования пола, пороков развития, нарушений роста и физического развития, умственной отсталости.

Стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа) выполняли на метафазных хромосомах из культивированных лимфоцитов периферической

крови с использованием GTG-окрашивания. Для визуализации хромосом и флуоресценции гибридизационных сигналов использовали микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) с программным обеспечением ВидеоТестКарио 3.1 (Видеотест, Россия). Результаты исследований записаны в соответствии с Международной цитогеномной номенклатурой (ISCN 2020) [10].

Поиск микроделеций Y-хромосомы выполняли методом мультиплексной ПЦР, анализируя наличие локусов *SRY* (sY14), *ZFX/ZFY*, *AZFa* (sY84, sY86, sY615), *AZFB* (sY127, sY134) и *AZFc* (sY254, sY255). Амплификацию ДНК выполняли на программируемом термоциклере МС2 (ДНК-технология, Россия) с использованием Taq-полимеразы. Реакционная смесь включала 3 мкл геномной ДНК, 2,5 мкл каждого dNTP в 2,5 мкл однократного буфера для ПЦР (67 mM Tris-HCl, pH 8,8, 16,6 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01% Twin-20), добавляли 0,3 мкл термофильной ДНК-полимеразы с антителами, 20–30 мкл минерального масла. ПЦР проводили в следующем режиме: первоначальная денатурация t= 95°C – 2 мин, t= 94°C – 45 сек, t= 65°C – 45 сек, t= 72°C – 45 сек, финальная достройка t= 72°C – 7 мин. Результаты амплификации оценивали методом электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующим окрашиванием в растворе бромистого этидия (0,1 мкг/мл в 1×TBE).

Стандартное спермиологическое исследование выполняли согласно рекомендациям лабораторного Руководства ВОЗ [11].

Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток (ККА НПК) проводили согласно собственному методу, разработанному (Курило Л.Ф. «Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза». Патент на изобретение № 2328736 от 01.02.2007г.). Анализ выполняли на фиксированных и окрашенных клетках из осадка эякулята. С помощью светоптической микроскопии с использованием микроскопа (ECLIPSE Ci-L, Nikon Corporation, Япония) при увеличении ×1000 идентифицировали и подсчитывали ядра НПК разных стадий развития, вычисляя долю (%) клеток каждой стадии от их общего числа. Количественно оценивали следующие стадии развития мужских половых клеток: сперматогонии, сперматоциты I (прелептотена, лептотена, зиготена, пахитена, диплотена, сперматоциты в метафазах I и II мейоза (MI и MII)), определяли суммарную долю (%) сперматоцитов II и сперматид, НПК в состоянии дегенерации (не идентифицируемые по стадиям), количество (%) неразошедшихся ядер НПК (процент от общего

числа подсчитанных сперматоцитов II и сперматид). Индекс НПК рассчитывали, как отношение общего числа НПК на 1000 сперматозоидов к общему количеству обнаруженных в осадке эякулята половых клеток. В качестве референсных взяты значения показателей ККА НПК у мужчин контрольной группы (доноры спермы) [12].

Результаты

По результатам цитогенетического исследования у всех пациентов выявлены немозаичные Y-аутосомные транслокации с вовлечением Y-хромосомы и одной из аутосом (хромосомы 1, 5, 8, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 22), из них 10 являлись реципрокными сбалансированными и 4 – несбалансированными (табл. 1). У одного мужчины (пациент 9) при первичном цитогенетическом исследовании кариотип определен как 46,X,der(Y), т.е. хромосомная аномалия не была идентифицирована точно. При повторном цитогенетическом исследовании кариотип пациента определен как 46,X,t(Y;15)(q12;q24). Из 4 человек с несбалансированными перестройками в трех случаях обнаружены псевдодисцентрические хромосомы, в одном – несбалансированная транслокация короткого плеча Y-хромосомы на короткое плечо хромосомы 22.

Из 14 исследованных Y-аутосомных транслокаций у 5 пациентов точки разрывов располагались в коротком плече Y-хромосомы (у четырех в локусах Yp11.2-p11.3, у одного – в Yp11) и у 9 пациентов в длинном плече (в локусах Yq11.2-Yq12). В одном случае (пациент 13) в обеих хромосомах, вовлеченных в транслокацию, не удалось определить расположение точек разрывов (табл. 1).

У пациента с кариотипом 45,X,psu dic(Y;5)(p11.3;p15.3) и азооспермией отсутствовали как пороки развития, так и умственная отсталость. Это свидетельствует о том, что точка разрыва в коротком плече хромосомы 5 располагалась дистальнее критичного для развития синдрома кошачьего крика региона, предположительно, в локусе 5p15.33. У 4 пациентов с точками разрывов в коротком плече Y-хромосомы не обнаружено потери Y-специфичного материала. Однако у них выявлено выраженное нарушение сперматогенеза – секреторная азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени. Рост пациентов находился в пределах нормы, что свидетельствует о том, что точка разрыва в локусе Yp11.3, по-видимому, располагалась дистальнее X-Y гомологичного гена *SHOXY* (short stature homeobox, Y-linked; OMIM 400020), потеря (га-

плонедостаточность) или патогенные варианты которого приводят к низкому росту.

Молекулярный анализ Y-хромосомы выполнен 13 пациентам (кроме пациента 8 с нормозооспермией). Наличие последовательности локуса SRY (Yp11.3) обнаружено у всех из них, патогенные делеции в локусе AZF (Yq11.2) детектированы у двух пациентов, имеющих несбалансированные Y-аутосомные транслокации – пациент 14 (делеция всего локуса AZF) и пациент 8 (делеция регионов AZFb и AZFc) (табл. 1).

У пациента 14 в результате несбалансированной Y-аутосомной транслокации отсутствовала большая часть Y-хромосомы (проксимальная часть короткого плеча, центромерная область и все длинное плечо), что привело к потере большей части региона MSY (male-specific region of the Y chromosome), при этом точка разрыва локализована в коротком плече Y-хромосомы (локус Yp11.2). У остальных пациентов полных или 'классических' делеций локуса AZF не обнаружено.

По результатам стандартного спермиологического исследования азооспермия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте) диагностирована у 11 пациентов (пациенты 1, 2, 4-7, 9-12, 14), у двух мужчин обнаружена олигозооспермия (у одного – олигозооспермия крайне тяжелой степени (наличие единичных сперматозоидов в эякуляте), у другого (пациент 13) – олигоастенозооспермия, и только в одном случае (пациент 8 с кариотипом 46,X,t(Y;14)(q12;p12) выявлена нормозооспермия (табл. 1).

Количественный ККА НПК из осадка эякулята выполнен 7 пациентам с Y-аутосомными транслокациями с вовлечением различных аутосом (хромосом 1, 3, 5, 6, 8, 12 и 13), в том числе двум мужчинам с олигозооспермией (пациенты 3 и 13), 4 мужчинам с азооспермией (пациенты 1, 5, 6, 8 и 12) и пациенту 8 с нормозооспермией (табл. 2). У 3 из 4 пациентов с азооспермией (диагностированной по данным стандартного спермиологического анализа) в осадке обнаружены

Таблица 1. Результаты обследования мужчин с Y-аутосомными транслокациями

Table 1. Results of examination of men with Y-autosomal translocations

Код пациента	Возраст, лет	Клинический диагноз	Спермиологический диагноз	Кариотип	SRY	Делеция AZF
1	40	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;1)(p11.2;q21)	+	-
2	38	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;1)(p11.2;q32)	+	-
3	23	Бесплодие I	олигозооспермия тяж. степени (0,05 млн/мл)	46,X,t(Y;1)(p11.3;p34)	+	-
4	26	Бесплодие I	азооспермия	45,X,psu dic(5)t(Y;5)(p11.3;p15.3)	+	-
5	32	Бесплодие I	азооспермия	46,XY,t(Y;8)(q11.2;q11.2)	+	-
6	24	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;13)(q12;q12)	+	-
7	33	Бесплодие I	азооспермия	45,X,psu dic(Y;13)(q11.2;p11.2)	+	del AZFb+c
8	взрослый	Бесплодие I	нормозооспермия (78 млн/мл, общее количество – 312 млн.)	46,X,t(Y;14)(q12;p12)	н.и.	н.и.
9	34	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;15)(q12;q24) 46,X,der(Y) – первично	+	-
10	38	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;16)(q11.23;q12.1)	+	-
11	35	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;20)(q11.21;p13)	+	-
12	38	Бесплодие I	азооспермия	46,X,t(Y;21)(q11.2;q22.3)	+	-
13	31	Бесплодие I	олигоастенозооспермия (3,5 млн/мл, общее количество – 21 млн)	45,X,psu dic(Y;22)(?;?)	+	-
14	42	Бесплодие I	азооспермия	45,X,-Y,der(22)t(Y;22)(p11;p12)	+	del AZFa+b+c

Примечание: Н.и. – не исследовали.

сперматозоиды (от 1 до 81). Индекс НПК у мужчины с нормозоспермией (пациент 8) был несколько повышен и составил 7,9%, у пациента с олигоастенозооспермией (пациент 13) – значительно повышен (38,0%, норма 2-4%). Признаки полного или частичного блока сперматогенеза в профазе I мейоза удалось выявить у 4 пациентов (пациенты 1, 5, 6 и 13). Наличие блока сперматогенеза не обнаружено у пациента с нормозоспермией, одного из мужчин с азооспермией (пациент 12) и одного пациента с олигозооспермией (пациент 3), возможно, из-за повышенного количества дегенерирующих НПК в осадке эякулята (неидентифицируемые ядра НПК – 10% и 11,5% клеток соот-

ветственно). У последнего пациента отмечено значительно повышенное количество нераззошедшихся ядер НПК (46,6%), что может также свидетельствовать о нарушении прохождения мейоза.

Обсуждение

В обзоре Hsu L.Y. описано 130 случаев Y-аутосомных транслокаций, примерно половина из которых (60 из 130) характеризовалась транслокацией гетерохроматина длинного плеча Y-хромосомы (Yq12) на короткое плечо одной из акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21 и 22). У 16 (80%) из 20 взрослых пациентов мужского

Таблица 2. Результаты количественного ККА НПК из осадка эякулята у пациентов с Y-аутосомными транслокациями

Table 2. Results of quantitative karyological analysis of immature germ cells (QKA of IGCs) from the ejaculate sediment in patients with Y-autosomal translocations

Параметр ККА НПК	Референсные значения*	Код пациента, кариотип, сперматологический диагноз						
		Пациент 1 46,X,t(Y;1) (p11.2;q21) Азооспермия	Пациент 3 46,X,t(Y;1) (p11.3;p34) Олигозооспермия тяжелой степени	Пациент 5 46,XY,t(Y;8) (q11.2;q11.2) Азооспермия	Пациент 6 46,X,t(Y;13) (q12;q12) Азооспермия	Пациент 8 46,X,t(Y;14) (p12;q12) Нормозоспермия	Пациент 12 46,X,t(Y;21) (q11.2;q22.3) Азооспермия	Пациент 13 45,X,psu dic(Y;22)(?;?) Олигоастенозооспермия
Индекс НПК (количество обнаруженных половых клеток)	2,0-4,0%	Н.о. (1 сперматозоид, 102 НПК) **	Н.о. (1 сперматозоид, 339 НПК) **	Н.о. (4 сперматозоида, 436 НПК) **	Н.р. (0 сперматозоидов, 146 НПК) **	7,9%	Н.р. (81 сперматозоидов и 240 НПК) **	38,0%
Прелептотена – зиготена I	0,66 ± 0,16%	0,0	0,0	4,6	4,8	0,0	0,0	2,8
Пахитена I	0,45 ± 0,10%	1,0	0,0	1,6	22,6	0,0	0,0	0,0
Диплотена I	1,11 ± 0,26%	5,9	0,0	2,3	8,2	0,0	0,0	0,0
В диакинезе, метафаза I и II	0,04 ± 0,02%	15,7	0,0	0,0	17,1	0,0	0,0	0,0
Сперматоциты II и сперматиды	91,99 ± 0,89%	66,6	88,5	83,0	43,2	96,8	90,0	90,5
Неразошедшиеся ядра в сперматоцитах II и сперматиде	22,98 ± 2,65%	14,9	46,6	18,0	1,9	28,7	15,8	32,0
Неидентифицируемые ядра НПК	5,85 ± 0,85%	10,8	11,5	8,5	4,1	3,2	10,0	6,7

Примечание: * Референсные значения параметров ККА НПК взяты из сообщения Курило Л.Ф. с соавт., 1995 [12]. ** Индекс НПК не рассчитывали из-за недостаточного количества половых клеток, обнаруженных в осадке эякулята. Н.о.- индекс НПК не определен из-за недостаточного количества половых клеток.

пола, являющихся носителями Y-аутосомных транслокаций, диагностирована азооспермия [3].

Среди всех Y-аутосомных транслокаций выделяют 3 основных группы: 1) сбалансированные транслокации, 2) несбалансированные транслокации и 3) мужчины с кариотипом 45,X вследствие крипточеских (неидентифицируемых при стандартном цитогенетическом исследовании) транслокаций материала короткого плеча Y-хромосомы на какую-либо аутосому [1, 3, 9]. Кроме того, описаны двойные транслокации, а также уникальные хромосомные аномалии, сложные перестройки с вовлечением Y-хромосомы и аутосом [1, 13]. Фенотип пациентов и состояние репродуктивной системы, сперматогенеза и фертильность у мужчин-носителей зависят от типа хромосомной аномалии [5]. В отличие от двух первых групп, транслокации третьей группы возникают только как мутации *de novo*, при этом 45,X мужчины имеют первичное бесплодие вследствие азооспермии и получить сперматозоиды, пригодные для программ ЭКО/ICSI, у данных пациентов невозможно вследствие тяжелого нарушения сперматогенеза из-за потери локуса AZF [9, 14-16]. У одного из обследованных нами мужчин (пациент 14), имеющего азооспермию, отмечен сходный вариант несбалансированной Y-аутосомной транслокации с потерей длинного плеча Y-хромосомы. В результате структурной перестройки материал Yp (содержащий ген *SRY*) был транслоцирован на короткое плечо хромосомы 22. У некоторых 45,X мужчин в результате аномальной рекомбинации может быть утрачена часть аутосомы, на которую транслоцируется фрагмент Y-хромосомы, приводя к соответствующим фенотипическим изменениям, характерным для моносомии по утраченному аутосомному фрагменту [15].

Из 5 обследованных нами пациентов с Y-аутосомными транслокациями, у которых точки разрывов в Y-хромосоме располагались в эухроматиновой области длинного плеча Y-хромосомы, у одного мужчины с азооспермией (пациент 7) обнаружена делеция в локусе Yq11.2, захватывающая регионы AZFb и AZFc. Другие авторы также сообщали о делециях AZFb+c у некоторых пациентов с точками разрывов в Yq11.2 [9] и об отсутствии AZF делеций в случаях локализации точек разрывов в локусе Yq12 [17-24].

У 13 из 14 (93%) обследованных нами мужчин с Y-аутосомными транслокациями обнаружено выраженное нарушение сперматогенеза (азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени), в том числе у 11 пациентов, не имеющих делеций в локусе AZF, что, вероятно, обусловлено негативным действием наличия самой

транслокации на процесс мейотического деления сперматозоидов. Другие исследователи отмечают, что для мужчин-носителей Y-аутосомных транслокаций с нарушением фертильности характерно выраженное нарушение сперматогенеза, приводящее к азооспермии или олигозооспермии [17-23]. У 12 из 14 обследованных нами мужчин отмечена азооспермия или крайне тяжелая олигозооспермия, что свидетельствует о выраженном нарушении сперматогенеза у носителей Y-аутосомных транслокаций с вовлечением как акроцентрических, так и неacroцентрических аутосом. В обследованной нами группе пациентов транслокации между Y-хромосомой и акроцентрическими (n=7) и неacroцентрическими (n=7) аутосомами выявлены в равном числе (1:1). В Y-аутосомные транслокации чаще вовлечены акроцентрические хромосомы, чаще всего хромосомы 15 и 22 [2, 3]. Среди обследованных нами мужчин у трех пациентов обнаружены Y-аутосомные транслокации с вовлечением данных хромосом (табл.1).

В редких случаях Y-аутосомных транслокаций, в том числе с вовлечением неacroцентрических хромосом, отмечено сохранение сперматогенеза и фертильности у мужчин-носителей, наступление беременностей у их партнерш [24-26]. У одного из обследованных нами пациентов, у которого обнаружена транслокация гетерохроматина дистальной части длинного плеча Y-хромосомы (локус Yq12) на короткое плечо акроцентрической хромосомы (14p), выявлена нормозооспермия, т.е. очевидно, что сперматогенез не был нарушен. По-видимому, данный вариант Y-аутосомных перестроек не оказывает существенного влияния на сперматогенез, поскольку наличие гетерохроматина Yq12 на коротком плече акроцентрических хромосом не препятствует мейотической рекомбинации и прохождению мейоза. Y-аутосомные транслокации с точками разрывов в эухроматиновых регионах Y-хромосомы характеризуются нарушением прохождения сперматозоидами I допахитенных стадий и пахитены, приводя к блоку сперматогенеза в профазе I мейоза [1, 20]. Однако некоторые половые клетки проходят все стадии развития, и небольшое количество сперматозоидов удается обнаружить у данных пациентов [9]. Среди обследованных нами пациентов у 3 из 4 мужчин с Y-аутосомными транслокациями, у которых по данным стандартного спермиологического исследования была диагностирована азооспермия, с помощью ККА НПК в осадке эякулята обнаружено небольшое количество сперматозоидов.

Несколько исследований описывают мейоз и мейотическую сегрегацию хромосом, вовлеченных в пере-

стройку, у фертильных мужчин, пациентов с олигозооспермией и азооспермией с частично сохранным сперматогенезом с Y-аутосомными транслокациями [24, 26, 27]. Так, у пациента с олигоастенотератозооспермией тяжелой степени (1 млн/мл) и кариотипом 46,X,t(Y;16)(q11.21;q24) обнаружено, что 51% сперматозоидов имел сбалансированный или нормальный кариотип, в 36% клеток выявлен совместный I тип сегрегации и в 12% клеток – нерасхождение 3:1 [24]. При этом в атипичных сперматозоидах анеуплоидия обнаружена в 92% гамет. Проведение ЭКО (без ПГТ) привело к наступлению 3 беременностей у его супруги, из них одна закончилась внематочной беременностью, одна – родами здоровой девочки 46,XX, другая – родами двойни (девочка 46,XX и мальчик-носитель сбалансированной транслокации). Точка разрыва в Y-хромосоме располагалась в локусе Yq11.2, при этом делеций AZF не было обнаружено [24]. Сходное количество гамет с альтернативным типом сегрегации (50,31%) обнаружено у другого пациента, имевшего кариотип 46,X,t(Y;10)(q11.2;q15.2) [26]. Частоты совместного I и II типов сегрегации, сегрегации 3:1 и диплоидии (или сегрегации 4:0) составили соответственно 39,62%, 1,63%, 7,83% и 0,61%, при этом не отмечено признаков межхромосомного эффекта [26]. У данного пациента выявлена тератозооспермия, но он был фертилен. Сперматологическое исследование выявило нормальное количество сперматозоидов (26×10^6 /мл) и прогрессивно подвижных сперматозоидов (35%), сниженное количество морфологически нормальных гамет (3% при норме 4% и более). У его дочери с умственной отсталостью, родившейся от беременности, наступившей естественным путем, обнаружен несбалансированный кариотип 46,XX,der(10)t(Y;10)(q11.2;p15.2). По данным FISH исследований сперматозоидов, выполненных у других двух мужчин-носителей Y-аутосомных транслокаций t(Y;1)(q12;p34) [28] и t(Y;3)(q12;p21) [29], сбалансированный или нормальный кариотип обнаружен в 36,0% и 29,7% гамет, соответственно, а в большинстве сперматозоидов выявлен совместный (I и II) тип сегрегации, реже сегрегация 3:1 и 4:0. Возможно меньшее количество сбалансированных или нормальных гамет было обусловлено тяжестью нарушения сперматогенеза, поскольку оба пациента имели тяжелую или крайне тяжелую олигозооспермию, и количество проанализированных половых клеток было меньшим.

Механизм нарушения сперматогенеза у носителей транслокаций, не имеющих патогенных делеций в локусе AZF, по-видимому, связан с тем, что формирова-

ние квадριвалента в мейозе нарушает формирование полового пузырька, что приводит к активации апоптоза в сперматоцитах и сперматидях. Мужские половые клетки, прошедшие мейоз, демонстрировали преимущественно бивалентное образование, и более 90% проанализированных сперматозоидов созрели из НПК, прошедших нормальный мейоз [24]. Вероятно, клетки с совместным II типом сегрегации, а также с сегрегацией 3:1 и 4:0, возникшие в результате расхождения хромосом квадριвалентной ассоциации, устраняются путем апоптоза. По-видимому, на сперматогенез и количество сперматозоидов в эякуляте у носителей транслокаций может влиять соотношение бивалентов и квадριвалентов в сперматоцитах, что связано с расположением точек разрывов. Чем меньше транслоцированный сегмент хромосом, тем чаще происходит формирование бивалентов и тем больше количество созревающих половых клеток.

Заключение

У мужчин-носителей Y-аутосомных транслокаций выявлена высокая частота азооспермии и олигозооспермии, что свидетельствует о выраженном нарушении сперматогенеза у большинства данных пациентов. При этом нарушение созревании половых клеток обусловлено полным или частичным блоком профазы I мейоза из-за дефектов конъюгации хромосом и мейотической рекомбинации, реже возникает вследствие делеций в локусе AZF (в случаях несбалансированных транслокаций). Сохранность сперматогенеза и фертильности отмечена преимущественно у мужчин-носителей транслокаций Yq12 на короткое плечо акроцентрических хромосом. Учитывая высокую частоту несбалансированных гамет по хромосомам, вовлеченным в транслокацию, носителям Y-аутосомных транслокаций рекомендовано преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) или пренатальная генетическая диагностика.

Литература

1. Gardner and Sutherland's Chromosome abnormalities and genetic counseling. 5th edition. R.J. McKinlay Gardner, D.J. Amor. Oxford University Press 2018.
2. Nielsen J., Rasmussen K. Y/autosomal translocations. Clin Genet. 1976;9(6):609-617.
3. 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):108-140.
4. Alitalo T., Tiitonen J., Hakola P., de la Chapelle A. Molecular characterization of a Y;15 translocation segregating in a family. Hum Genet. 1988;79(1):29-35.

5. Черных В.Б. Макро- и микроструктурные перестройки Y хромосомы. Медицинская генетика. 2007; 10: 45-52.
6. Onrat S.T., Söylemez Z., Elmas M. 46,XX,der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. Indian J Hum Genet. 2012;18(2):241-245.
7. Gonzales J., Lesourd S., Dutrillaux B. Mitotic and meiotic analysis of a reciprocal translocation t(Y;3) in an azoospermic male. Hum Genet. 1981;57(1):111-114.
8. Viguié F., Romani F., Dadoune J.P. Male infertility in a case of (Y; 6) balanced reciprocal translocation. Mitotic and meiotic study. Hum Genet. 1982;62(3):225-7.
9. Brisset S., Izard V., Misrahi M. et al. Cytogenetic, molecular and testicular tissue studies in an infertile 45,X male carrying an unbalanced (Y;22) translocation: case report. Hum Reprod. 2005;20(8):2168-2172.
10. McGowan-Jordan J., Hantings R.J., Moore S. ISCN 2020: an international system for human cytogenomic nomenclature (2020). S. Karger: Medical and Scientific Publishers; 2020.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. 2010
12. Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В. и др. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята. Проблемы репродукции 1995;3:33-38.
13. Mekkawy M.K., El Guindi A.M., Mazen I.M. et al. An infertile azoospermic male with 45,X karyotype and a unique complex (Y;14);(Y;22) translocation: cytogenetic and molecular characterization. J Assist Reprod Genet. 2018;35(8):1503-1508.
14. Mancini A., Zollino M., Leone E. et al. A case of 45,X male: genetic reevaluation and hormonal and metabolic follow-up in adult age. Fertil Steril. 2008;90(5):2011.e17-21.
15. Bilen S., Okten A., Karaguzel G. et al. A 45 X male patient with 7q distal deletion and rearrangement with SRY gene translocation: a case report. Genet Couns. 2013;24(3):299-305.
16. Qin S., Wang X., Wang J. et al. Verification of a cryptic t(Y;15) translocation in a male with an apparent 45,X karyotype. Mol Cytogenet. 2022;15(1):3.
17. Maraschio P., Tupler R., Dainotti E. et al. Molecular analysis of a human Y;1 translocation in an azoospermic male. Cytogenet Cell Genet. 1994;65(4):256-260.
18. Buonadonna A.L., Cariola F., Caroppo E et al. Molecular and cytogenetic characterization of an azoospermic male with a de-novo Y;14 translocation and alternate centromere inactivation. Hum Reprod. 2002;17(3):564-569.
19. Jiang Y.T., Zhang H.G., Wang R.X. et al. Novel Y chromosome breakpoint in an infertile male with a de novo translocation t(Y;16): a case report. J Assist Reprod Genet. 2012;29(12):1427-1430.
20. Pinho M.J., Neves R., Costa P. et al. Unique t(Y;1)(q12;q12) reciprocal translocation with loss of the heterochromatic region of chromosome 1 in a male with azoospermia due to meiotic arrest: a case report. Hum Reprod. 2005;20(3):689-696.
21. Wang D., Chen R., Kong S. et al. Cytogenic and molecular studies of male infertility in cases of Y chromosome balanced reciprocal translocation. Mol Med Rep. 2017;16(2):2051-2054.
22. Deng S., Zhang H., Liu X. et al. Cytogenetic and molecular detection of a rare unbalanced Y;3 translocation in an infertile male: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(26):e20863.
23. Röpke A., Stratis Y., Dossow-Scheele D. et al. Mosaicism for an unbalanced Y;21 translocation in an infertile man: a case report. J Assist Reprod Genet. 2013;30(12):1553-1558.
24. Giltay J.C., Kastrop P.M., Tiemessen C.H. et al. Sperm analysis in a subfertile male with a Y;16 translocation, using four-color FISH. Cytogenet Cell Genet. 1999;84(1-2):67-72.
25. Alves C., Carvalho F., Cremades N. et al. Unique (Y;13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. Eur J Hum Genet. 2002;10(8):467-474.
26. Vialard F., Molina-Gomes D., Roume J. et al. Case report: Meiotic segregation in spermatozoa of a 46,X,t(Y;10)(q11.2;p15.2) fertile translocation carrier. Reprod Biomed Online. 2009;18(4):549-554.
27. Delobel B., Djelati R., Gabriel-Robez O. et al. Y-autosome translocation and infertility: usefulness of molecular, cytogenetic and meiotic studies. Hum Genet. 1998;102(1):98-102.
28. Mennicke K., Diercks P., Schlieker H. et al. Molecular cytogenetic diagnostics in sperm. Int J Androl. 1997;20 Suppl 3:11-19.
29. Kékesi A., Erdei E., Török M. et al. Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. Fertil Steril. 2007;88(1):212.e5-11.

References

1. Gardner and Sutherland's Chromosome abnormalities and genetic counseling. 5th edition. R.J. McKinlay Gardner, D.J. Amor. Oxford University Press 2018.
2. Nielsen J., Rasmussen K. Y/autosomal translocations. Clin Genet. 1976;9(6):609-617.
3. 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):108-140.
4. Alitalo T., Tiihonen J., Hakola P., de la Chapelle A. Molecular characterization of a Y;15 translocation segregating in a family. Hum Genet. 1988;79(1):29-35.
5. Chernykh V.B. Макро- и микроструктурные перестройки Y хромосомы [Macro- and microstructure Y-chromosome abnormalities]. Meditsinskaya genetika [Medical genetics]. 2007; 10: 45-52. (In Russ.)
6. Onrat S.T., Söylemez Z., Elmas M. 46,XX,der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. Indian J Hum Genet. 2012;18(2):241-245.
7. Gonzales J., Lesourd S., Dutrillaux B. Mitotic and meiotic analysis of a reciprocal translocation t(Y;3) in an azoospermic male. Hum Genet. 1981;57(1):111-114.
8. Viguié F., Romani F., Dadoune J.P. Male infertility in a case of (Y; 6) balanced reciprocal translocation. Mitotic and meiotic study. Hum Genet. 1982;62(3):225-7.
9. Brisset S., Izard V., Misrahi M. et al. Cytogenetic, molecular and testicular tissue studies in an infertile 45,X male carrying an unbalanced (Y;22) translocation: case report. Hum Reprod. 2005;20(8):2168-2172.
10. McGowan-Jordan J., Hantings R.J., Moore S. ISCN 2020: an international system for human cytogenomic nomenclature (2020). S. Karger: Medical and Scientific Publishers; 2020.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. 2010
12. Kurilo L.F., Dubinskaya V.P., Ostroumova T.V. et al. Otsenka spermatogeneza po nezrelym polovym kletkam eyakulyata [Evaluation of spermatogenesis by immature germ cells of the ejaculate]. Problemy reproduksii [Russian journal of human reproduction]. 1995;3:33-38. (In Russ.)
13. Mekkawy M.K., El Guindi A.M., Mazen I.M. et al. An infertile azoospermic male with 45,X karyotype and a unique complex (Y;14);(Y;22) translocation: cytogenetic and molecular characterization. J Assist Reprod Genet. 2018;35(8):1503-1508.
14. Mancini A., Zollino M., Leone E. et al. A case of 45,X male: genetic reevaluation and hormonal and metabolic follow-up in adult age. Fertil Steril. 2008;90(5):2011.e17-21.

15. Bilen S., Okten A., Karaguzel G. et al. A 45 X male patient with 7q distal deletion and rearrangement with SRY gene translocation: a case report. *Genet Couns.* 2013;24(3):299-305.
16. Qin S., Wang X., Wang J. et al. Verification of a cryptic t(Y;15) translocation in a male with an apparent 45,X karyotype. *Mol Cytogenet.* 2022;15(1):3.
17. Maraschio P., Tupler R., Dainotti E. et al. Molecular analysis of a human Y;1 translocation in an azoospermic male. *Cytogenet Cell Genet.* 1994;65(4):256-260.
18. Buonadonna A.L., Cariola F., Caroppo E et al. Molecular and cytogenetic characterization of an azoospermic male with a de-novo Y;14 translocation and alternate centromere inactivation. *Hum Reprod.* 2002;17(3):564-569.
19. Jiang Y.T., Zhang H.G., Wang R.X. et al. Novel Y chromosome breakpoint in an infertile male with a de novo translocation t(Y;16): a case report. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(12):1427-1430.
20. Pinho M.J., Neves R., Costa P. et al. Unique t(Y;1)(q12;q12) reciprocal translocation with loss of the heterochromatic region of chromosome 1 in a male with azoospermia due to meiotic arrest: a case report. *Hum Reprod.* 2005;20(3):689-696.
21. Wang D., Chen R., Kong S. et al. Cytogenic and molecular studies of male infertility in cases of Y chromosome balanced reciprocal translocation. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):2051-2054.
22. Deng S., Zhang H., Liu X. et al. Cytogenetic and molecular detection of a rare unbalanced Y;3 translocation in an infertile male: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20863.
23. Röpke A., Stratis Y., Dossow-Scheele D. et al. Mosaicism for an unbalanced Y;21 translocation in an infertile man: a case report. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(12):1553-1558.
24. Giltay J.C., Kastrop P.M., Tiemessen C.H. et al. Sperm analysis in a subfertile male with a Y;16 translocation, using four-color FISH. *Cytogenet Cell Genet.* 1999;84(1-2):67-72.
25. Alves C., Carvalho F., Cremades N. et al. Unique (Y;13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(8):467-474.
26. Vialard F., Molina-Gomes D., Roume J. et al. Case report: Meiotic segregation in spermatozoa of a 46,X,t(Y;10)(q11.2;p15.2) fertile translocation carrier. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(4):549-554.
27. Delobel B., Djelati R., Gabriel-Robez O. et al. Y-autosome translocation and infertility: usefulness of molecular, cytogenetic and meiotic studies. *Hum Genet.* 1998;102(1):98-102.
28. Mennicke K., Diercks P., Schlieker H. et al. Molecular cytogenetic diagnostics in sperm. *Int J Androl.* 1997;20 Suppl 3:11-19.
29. Kékesi A., Erdei E., Török M. et al. Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. *Fertil Steril.* 2007;88(1):212.e5-11.