

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.03.3-11>

Сбалансированные X-аутосомные транслокации и мужское бесплодие

Андреева М.В., Курило Л.Ф., Черных В.Б.

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

У мужчин с нарушениями репродуктивной функции частота сбалансированных хромосомных перестроек выше, чем в общей популяции. Транслокации с вовлечением половых хромосом (гоносом) зачастую имеют негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность. Вне зависимости от локализации точек разрывов на X-хромосоме, у мужчин-носителей X-аутосомных (X;A) транслокаций обнаруживают тяжелые нарушения сперматогенеза, приводящие к необструктивной азооспермии или тяжелой олигозооспермии. Нарушение фертильности у мужчин с X;A транслокациями обусловлено мейотическим блоком сперматогенеза. У пациентов с частично сохранным сперматогенезом обнаружена повышенная частота анеуплоидии в гаметах. Решение проблемы бесплодия у данных пациентов возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ИКСИ) с преимплантационным генетическим тестированием.

Ключевые слова: X-аутосомные транслокации, мужское бесплодие, мейоз, половые клетки, сперматогенез, фертильность.

Для цитирования: Андреева М.В., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Сбалансированные X-аутосомные транслокации и мужское бесплодие. *Медицинская генетика* 2024; 23(3): 3-11.

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: 15.02.2024

Balanced X-autosome translocations and male infertility

Andreeva M.V., Kurilo L.F., Chernykh V.B.

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

In men with reproductive disorders, the frequency of balanced chromosomal rearrangements is higher than in the general population. Sex chromosomes (gonosomes) translocations often have a negative impact on spermatogenesis and male fertility. Regardless of the position of the breakpoint in the X chromosome, in male carriers of X-autosome (X;A) translocations severe disorders of spermatogenesis leading to non-obstructive azoospermia or severe oligozoospermia are detected. Impaired fertility in men with X;A translocations is caused by a meiotic arrest of spermatogenesis. In patients with partially preserved spermatogenesis, an increased rate of aneuploidy in gametes was found. Infertility treatment in such patients is possible with the assisted reproductive techniques (IVF/ICSI) with preimplantation genetic testing of embryos.

Keywords: X-autosome translocations, male infertility, meiosis, germ cells, spermatogenesis, fertility.

For citation: Andreeva M.V., Kurilo L.F., Chernykh V.B. Balanced X-autosome translocations and male infertility. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(3): 3-11. (In Russian)

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

Funding. The work 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: 15.02.2024

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бесплодием называют отсутствие наступления клинической беременности в течение 12 или более месяцев регулярной половой жизни без предохранения [1]. Бесплодием страдают около 15% супружеских пар [2], при этом при-

близительно в 40% случаев отсутствие беременности обусловлено сочетанием мужского и женского факторов, а в 20% случаев мужской фактор является единственной причиной бесплодия [3].

Одним из основных методов диагностики мужского бесплодия является спермиологический анализ, ко-

торый позволяет выявлять количественные и/или качественные нарушения эякулята, в частности оценить количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию [4]. Наиболее тяжелыми нарушениями сперматогенеза, выявляемыми при микроскопическом анализе эякулята и в большинстве случаев приводящими к невозможности наступления зачатия естественным путем, являются азооспермия (отсутствие сперматозоидов) и олигозооспермия тяжелой степени (концентрация сперматозоидов менее 5 млн/мл, общее количество в эякуляте менее 10 млн).

У мужчин с нарушением репродукции хромосомные аномалии встречаются чаще, чем в общей популяции. Частота хромосомных аномалий среди мужчин с бесплодием составляет в среднем 5-6%, что в 5-8 раз выше, чем в общей популяции (взрослое мужское население), а среди пациентов с азооспермией этот показатель достигает 15% преимущественно за счет численных и структурных аномалий половых хромосом (синдрома Клайнфельтера, дисомии Y, мозаицизма по половым хромосомам и др.) [5].

Х-аутосомные транслокации как причина бесплодия

Х-аутосомные (X;A) транслокации являются редкими хромосомными перестройками и встречаются у новорожденных с частотой менее 1 на 30 тыс. [6]. Данные хромосомные аномалии чаще возникают *de novo*, реже наследуются по материнской линии [7].

Влияние сбалансированных X;A транслокаций на репродуктивную систему и фертильность зависит от пола носителя. Около половины женщин-носителей X;A транслокаций и почти все мужчины-носители страдают от бесплодия [6,7]. Женщины-носители X;A перестроек могут иметь различные фенотипы от нормального, нарушения развития половой системы и фертильности до множественных врожденных аномалий, нарушений физического развития и умственной отсталости [8]. Фертильность женщин-носителей X;A транслокаций зависит от места локализации точек разрывов и характера инактивации X-хромосомы. Так, при локализации точек разрывов в критическом регионе X-хромосомы (области Xq13-q26) у пациенток наблюдали нарушения менструального цикла (аменорею, олигодисменорею), бесплодие, преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ) и/или раннюю менопаузу [8, 9].

У мужчин-носителей сбалансированных транслокаций с вовлечением X-хромосомы и аутосом обычно не отмечают аномалии фенотипа. Чаще всего таких пациентов выявляют при цитогенетическом обследо-

вании в связи с первичным бесплодием [10]. В доступных источниках литературы нами обнаружены публикации о 33 X;A транслокациях у 40 взрослых мужчин-носителей (27 неродственных мужчин и 13 мужчин из 6 семей с несколькими мужчинами-носителями), из них результаты спермиологических исследований указаны у 36 пациентов (31 транслокация) (таблица).

У описанных пациентов с мужским бесплодием обнаружены транслокации между X-хромосомой и хромосомами 1-3, 5, 7-9, 11, 12, 14-16, 18-22. Наиболее часто (40,6%) отмечали транслокации с вовлечением аутосом 2, 1, 3 и 22 (таблица). Однако небольшое количество наблюдений не позволяет делать выводы о частоте участия в перестройках разных аутосом.

У мужчин-носителей X;A транслокаций отмечают различные степени нарушения сперматогенеза и формы патозооспермии. В группе мужчин с бесплодием и известными сперматологическими диагнозами азооспермия диагностирована у 29 (80,6%) из 36 пациентов (24 из 31 транслокации, 77,4%), олигозооспермия – у 6 (16,7%) пациентов (6 из 31 транслокации, 19,4%), астеногерматозооспермия – у одного пациента (2,8%) (1 из 31 транслокации, 3,2%). Следует отметить, что нормальная концентрация сперматозоидов (что свидетельствует о сохранном сперматогенезе) у мужчин с гоносомно-аутосомными транслокациями является крайне редким явлением.

Среди носителей 32 описанных сбалансированных X;A транслокаций отмечено 3 пациента, имеющих цельноплечие транслокации, из них у двух обнаружена азооспермия (кариотипы 46,Y,t(X;19)(p10;q10) и 46,Y,t(X;21)(q10;q10)), у одного пациента, имеющего кариотип 46,Y,t(X;20)(q10;q10)*mat*, – олигозооспермия тяжелой степени. Еще у двух пациентов с олигозооспермией точки разрывов находились в прицентромерных областях X-хромосомы и/или аутосом (46,Y,t(X;15)(p11.3;p1); 46,Y,t(X;18)(q11;p11.1)). В 12 идентифицированных транслокациях точки разрывов локализованы на коротком плече X-хромосомы, при этом у восьми из них они располагались в локусе Xp22 и сопровождалась азооспермией.

В 15 из 32 описанных у мужчин X;A транслокаций точки разрывов располагались на длинном плече X-хромосомы, при этом 11 из них находились в интервале Xq13-q26, который у женщин с X;A транслокациями является значимым для дисгенезии гонад и ПНЯ [8], в 4 – в интервале Xq27-q28. В 9 из 11 транслокаций с вовлечением регионов Xq13-q26 диагностирована азооспермия, в одном случае обнаружена олигозооспермия (46,Y,t(X;9)(q13;q13.1)), и одном – нормальная концентрация сперматозоидов (46,Y,t(X;18)(q22.3;q23))

Таблица. Спермиологические показатели и фертильность у мужчин-носителей сбалансированных X-аутосомных транслокаций**Table.** Spermiological parameters and fertility in male carriers of balanced X-autosomal translocations.

№ случая	№ пациента	Кариотип	Фенотип/дополнительные сведения	Сперматологический диагноз	Источник
1	1	46,Y,t(X;1)(p22.3;q25) <i>mat</i>	Бесплодие I. Нормогонадотропный гипогонадизм	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[11]
2	2	46,Y,t(X;1)(p11;q44) <i>mat</i>	Один ребенок, 46,XY	Не исследовали	[12]
3	3	46,Y,t(X;1)(q28;q21) <i>mat</i>	Бесплодие I. Гипоплазия тестикул, гипергонадотропный гипогондизм.	Азооспермия	[13]
	4	46,Y,t(X;1)(q28;q21) <i>mat</i>	Бесплодие I. Гипоплазия тестикул, гипергонадотропный гипогондизм.	Азооспермия	
4	5	46,Y,t(X;1)(q28;q31)	Бесплодие I	Азооспермия	[14], цит. по [6]
5	6	46,Y,t(X;2)(q27;p12) <i>mat</i>	Бесплодие I. Нормальный фенотип, нормальный размер тестикул.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[15]
6	7	46,Y,t(X;2)(q13;p21)	Бесплодие I.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[16]
7	8	46,Y,t(X;2)(p21;p25.3)	Бесплодие I. Нормальный фенотип, нормальный уровень ФСГ и тестостерона.	Олигозооспермия (от 0,5 до 5 млн/мл)	[17]
8	9	46,Y,t(X;2)(p22;p11)	Обнаружена дупликация в локусе 2p16.3 размером 180 тыс. п.н., захватывающая ген <i>ALF</i> (полное секвенирование). Отсутствие делеций в локусе AZF.	Азооспермия	[18]
9	10	46,Y,t(X;3)(p11.2;p14) <i>mat</i>	Бесплодие I. Нормальный фенотип. Нормальный уровень гормонов (ФСГ, ЛГ, Т, пролактин). Отсутствие делеций в локусе AZF.	Олигозооспермия	[19]
10	11	46,Y,t(X;3)(q26.1;p11.2) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия	[20]
	12	46,Y,t(X;3)(q26.1;p11.2) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия	
11	13	46,Y,t(X;3)(q26;q13.2) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия	[21]
	14	46,Y,t(X;3)(q26;q13.2) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия	
	15	46,Y,t(X;3)(q26;q13.2) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия	
12	16	46,Y,(X;5)(p22.2;p12)	Бесплодие	Не указано	[20]
13	17	46,Y,t(X;5)(q28;q11)	Гипогенитализм. Гипогонадизм. Гинекомастия.	Азооспермия	[22]
14	18	46,Y,t(X;7)(q22~q26;q32~q36) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия	[23]
15	19	46,Y,t(X;8)(p22;q11)	Бесплодие I. Нормогонадотропный гипогонадизм. Отсутствие делеций в локусе AZF.	Азооспермия	[24]
16	20	46,Y,t(X;9)(q13;q13.1)	Бесплодие	Олигозооспермия	[25]
17	21	46,Y,t(X;9)(p22.2;q31) <i>mat</i>	Бесплодие I. Отсутствие делеций в локусе AZF.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[26]
	22	46,Y,t(X;9)(p22.2;q31) <i>mat</i>	Бесплодие I	Азооспермия.	

Продолжение таблицы см. на стр. 6

№ случая	№ пациента	Кариотип	Фенотип/дополнительные сведения	Сперматологический диагноз	Источник
18	23	46,Y,t(X;11)(q26;q21)	Бесплодие I. Нормальный фенотип.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[27]
19	24	46,Y,t(X;12)(p22;q15) <i>mat</i>	Бесплодие I. Нормальный фенотип.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[15]
20	25	46,Y,t(X;14)(p11;qter)	Бесплодие I	Азооспермия. Отсутствие сперматогенных клеток (биопсия тестикул)	[28]
	26	46,Y,t(X;14)(p11;qter)	Один сын с кариотипом 46,XY от второго брака. Результаты исследования групп крови, эритроцитарных и сывороточных маркеров у отца и сына не противоречат отцовству.	-	
21	27	46,Y,t(X;14)(p11.4;p12) <i>mat</i>	Бесплодие I. Нормальный фенотип.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[29]
22	28	46,Y,t(X;15)(p11.3;p1) <i>mat</i>	Бесплодие I	Олигозооспермия тяжелой степени	[30]
23	29	46,Y,t(X;16)(p22.1;p11.2)	Бесплодие I. Нормальный фенотип.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[10]
24	30	46,Y,t(X;18)(q11;p11.1)	Бесплодие I.	Тяжелая олигоастеротератозооспермия ($0,4 \times 10^6$ /мл)	[17]
25	31	46,Y,t(X;18)(q22.3;q23)	Нормальный фенотип. 2 сына (монозиготные близнецы), без аномалий, рождены на сроке 25 недель. Способ зачатия не указан.	Астенотератозооспермия	[31]
26	32	46,Y,t(X;19)(p10;q10)	Бесплодие I	Азооспермия	[23]
27	33	46,Y,t(X;19)(q22;q13.3)	Бесплодие I	Азооспермия	[24]
28	34	46,Y,t(X;20)(q10;q10) <i>mat</i>	Бесплодие I	Тяжелая олигозооспермия	[32]
	35	46,Y,t(X;20)(q10;q10) <i>mat</i>	Две фенотипически нормальные дочери после 7 лет бесплодия, кариотипы не известны.	Не выполняли	
29	36	46,Y,t(X;21)(q10;q10)	Бесплодие I	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул).	[33]
30	37	46,Y,t(X;21)(q23;q11)	Бесплодие I. Тотальная паратиреоидэктомия в анамнезе.	Азооспермия	[34]
31	38	46,Y,t(X;22)(q26;q11)	Бесплодие I	Азооспермия	[35] (цит. по [6])
32	39	46,Y,t(X;22)(p22.3;q11.2) <i>mat</i>	Бесплодие I. Гипоплазия яичек.	Азооспермия. Блок сперматогенеза (биопсия тестикул)	[36]
33	40	46,Y,t(X;22)(q25;qter)	Бесплодие I	Азооспермия	[37]

[31]. Следует отметить, что имеются сообщения о сохранной фертильности у женщин с транслокацией с вовлечением данного региона X-хромосомы [8]. Точки разрывов в локусе Xq28 (дистальная часть длинного плеча X-хромосомы) отмечены в двух X;1 транслокациях и одной X;5 транслокации; в регионе Xq27 — у одного пациента с X;2 транслокацией, у всех диагностировали азооспермию.

Из 32 X;A транслокаций, диагностированных при мужском бесплодии, в 11 (34%) точки разрывов в X-хромосоме находились в регионе Xq13-q26, в 8 (25%) — в регионе Xp22, в 3 (9%) — в локусе Xq28, в 3 (9%) — в области центромеры, в 3 (9%) — в локусах Xq11 (n=1), Xq27 (n=1) и Xp21 (n=1).

Семейные случаи носительства (X;A) транслокаций

Носительство X;A транслокаций у фенотипически нормальных мужчин было выявлено при обращении по поводу бесплодия или в ходе цитогенетического обследования родственников пробанда с хромосомными аномалиями. Во многих случаях сбалансированная хромосомная перестройка передается от фертильной матери-носителя. В большинстве опубликованных работ родители мужчин с X;A не были обследованы, но по крайней мере для 21 мужчины (14 транслокаций) доказано семейное носительство (таблица). При этом у женщин-носителей X;A транслокаций повышен риск самопроизвольного прерывания беременности и рождения больного ребенка с несбалансированным кариотипом. Так, в работе Li с соавт. у матери-носительницы сбалансированной транслокации t(X;1)(q28;q21) было 8 беременностей, 4 из которых закончились родами (2 сына с X;A транслокацией и 2 здоровых дочери) и 4 спонтанных аборта, при этом у обоих сыновей диагностировали азооспермию [13]. В другом семейном случае у матери с кариотипом 46,XX,t(X;3)(q26;q13.2) было 12 детей, в том числе 3 фенотипически нормальных сына с азооспермией [21]. Еще в одной семье у женщины с кариотипом 46,X,t(X;1)(p11;q44) было 14 детей, у одного из ее сыновей, который был носителем транслокации, был ребенок с кариотипом 46,XY, но спермиологическое исследование данному пациенту не выполняли и отцовство не было подтверждено молекулярно-генетическими методами [12].

Имеются и другие сообщения о рождении детей от мужчин-носителей X;A транслокаций. Так, у одного из двух братьев с кариотипом 46,Y,t(X;14)

(p11;qter)mat был сын с кариотипом 46,XY от второго брака, при этом у другого брата-носителя диагностировали азооспермию и полное отсутствие половых клеток при анализе биоптата яичка. Результаты исследования групп крови и вариантов сыновороточных ферментов у отца и сына не противоречили их биологическому родству [28]. В работе Ма с соавт. у двух братьев диагностировали кариотип 46,Y,t(X;20)(q10;q10)mat, при этом у одного из них родились две фенотипически нормальные дочери после 7 лет бесплодия (их кариотипы не анализировали), а у второго диагностировали олигозооспермию [32]. К сожалению, отцовство не было подтверждено молекулярно-генетическими методами, а показатели спермограммы не известны.

Значительный интерес представляет сообщение Szvetko с соавт., в котором описан семейный случай гоносомно-аутосомной транслокации (X;18) [31]. Пробанд — женщина 33 лет, была обследована в связи с бесплодием, вызванным гипергонадотропным гипогонадизмом и ранней менопаузой. Ее кариотип определен как 46,X,t(X;18)(q22.3;q23). У сестры пробанда была олигоменорея с нерегулярными менструациями и несбалансированная транслокация 46,X,der(X),t(X;18)(q22.3;q23), а кариотип фенотипически нормального брата пробанда — 46,Y,t(X;18)(q22.3;q23). Мать пробанда также являлась носителем сбалансированной перестройки, у нее в анамнезе 3 беременности без осложнений. При сперматологическом обследовании мужчины-носителя выявлено снижение прогрессивной подвижности сперматозоидов (<25%), а также повышенное содержание аномальных форм сперматозоидов (99%). В данной работе не указана концентрация половых клеток, но отмечено, что количество было нормальным. Необходимо подчеркнуть, что это единственное обнаруженное нами сообщение о нормальной концентрации сперматозоидов у мужчины с X;A транслокацией. Первоначально у данного пациента было диагностировано мужское бесплодие, однако затем у него родились монозиготные близнецы. Сыновья были рождены на сроке 25 недель, и никаких патологий выявлено не было. Кариотип близнецов, а также метод зачатия не указаны.

FISH-исследование мейотической сегрегации X-аутосомных транслокаций

Вследствие редкости X;A транслокаций, а также азооспермии у большинства мужчин-носителей, ане-

уплоидия в их половых клетках исследована в единичных случаях. Методом FISH-анализа сперматозоидов проанализирована мейотическая сегрегация у мужчин с кариотипами 46,Y,t(X;2)(p21;p25.3) и 46,Y,t(X;18)(q11;p11.1) [17]. У обоих пациентов была диагностирована олигозооспермия (концентрация сперматозоидов составляли $0,5-5 \times 10^6/\text{мл}$ и $0,4 \times 10^6/\text{мл}$ соответственно), при этом альтернативный тип сегрегации наблюдали в 37,95% половых клеток у пациента с X;2 транслокацией и в 54,36% гамет у пациента с X;18 транслокацией. Частота встречаемости других типов сегрегации также различалась: у пациента с X;2 транслокацией совместный I тип сегрегации выявили в 21,59%, совместный II – в 20,68%, а сегрегацию 3:1 – в 17,95% половых клеток. У пациента с X;18 транслокацией совместный I тип сегрегации наблюдали в 8,28%, совместный II – в 5,15%, сегрегацию 3:1 – в 22,37% половых клеток.

Таким образом, при X;A транслокациях, как и при транслокациях между двумя аутосомами, частота несбалансированного расхождения хромосом в мейозе зависит от типа хромосомы, вовлеченной в транслокацию, и точек разрывов. Показано, что конфигурация квадривалента в пахитене определяет тип сегрегации, который будет преобладать [7, 38]. Совместный I тип сегрегации наблюдают преимущественно при транслокациях, для которых сумма длин обоих центрических сегментов больше, чем длины двух транслоцированных сегментов (как у пациента с кариотипом 46,Y,t(X;2)(p21;p25.3)), тогда как сегрегация 3:1 вероятна, если одна из хромосом квадривалента небольшого размера (как у пациента с кариотипом 46,Y,t(X;18)(q11;p11.1)) или является акроцентрической. При этом следует отметить, что риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом зависит как от характеристик вовлеченных хромосом и положения точек разрывов, так и от выживаемости эмбрионов/плодов.

Обсуждение

X;A транслокации являются крайне редкими хромосомными перестройками и независимо от расположения точек разрывов приводят к мужскому бесплодию. Для таких пациентов характерен блок сперматогенеза на стадии пахитены, приводящий в большинстве случаев к отсутствию сперматозоидов в эякуляте (азооспермии), реже – к их крайне малому количеству (олигозооспермии). Описан один случай нормальной концентрации сперматозоидов у мужчины с X;A транслокацией и несколько случаев рождения детей в браках носителей таких перестроек как естественным путем,

так и с использованием методов ВРТ, однако молекулярно-генетические доказательства отцовства при зачатиях естественным путем отсутствуют. При анализе биоптатов яичка пациентов с X;A транслокациями и азооспермией во всех случаях наблюдали арест сперматогенеза, при этом у одного пациента полностью отсутствовали незрелые половые клетки [28].

В отличие от аутосом, синапсис и рекомбинация которых в мейозе происходит по всей длине, половые хромосомы мужчин (X и Y хромосомы) морфологически и генетически различны и имеют лишь небольшие участки гомологии, расположенные на концах короткого и длинного плеч (регионы PAR1 и PAR2). В этих областях, преимущественно в PAR1, осуществляются их синапсис и рекомбинация. Во время профазы I мейоза половые хромосомы транскрипционно неактивны и изолируются от рекомбинирующих и транскрипционно активных аутосом, образуя конденсированный X-Y бивалент. Мейотическая инактивация половых хромосом (MSCI) необходима для успешного завершения сперматогенеза [39]. При транслокации во время I мейотического деления транслоцированные хромосомы образуют квадривалент, характеристики квадривалента определяют его мейотическое поведение. Исследования мейоза у мужчин с бесплодием, носителей реципрокных хромосомных перестроек, показали, что конфигурации квадривалента имеют разную степень асинапсиса вокруг точек разрывов, при этом длина асинаптических областей варьирует в разных клетках [40]. Также было показано, что эти неконъюгировавшие регионы имеют тенденцию к ассоциации с X-Y бивалентом. Предполагают, что эта ассоциация является причиной нарушения мейоза у мужчин-носителей реципрокных транслокаций [41].

X;A транслокации характеризуются наиболее тяжелым нарушением сперматогенеза среди сбалансированных хромосомных аномалий. При этом отсутствие сперматозоидов в эякуляте или крайне малое их количество наблюдают у носителей с различными вариантами транслокаций и расположением точек разрывов на X-хромосоме и аутосомах. Perrin с соавт. высказали предположение, что в случае локализации точек разрывов вблизи центромеры вероятность успешного прохождения отдельными половыми клетками мейоза и наличия сперматозоидов в эякуляте выше, чем при других типах X;A транслокаций [42]. Однако у носителей цельноплечих X;A транслокаций часто наблюдали азооспермию. У единственного пациента с X;A транслокацией с нормальной концентрацией спер-

матозоидов (46,Y,t(X;18)(q22.3;q23)) точка разрыва находится в дистальном участке длинного плеча хромосомы 18 (таблица). У пациента с олигозооспермией (концентрация сперматозоидов 0,5–5 млн/мл) и кариотипом 46,Y,t(X;2)(p21;p25.3) точка разрыва на аутосоме расположена в дистальной части короткого плеча хромосомы 2. Поэтому можно предположить, что наибольший шанс успешного прохождения мейоза можно ожидать у пациентов, у которых в транслокацию вовлечены терминальные участки аутосом.

Несмотря на то, что у большинства мужчин с X;A транслокациями выявлены тяжелые нарушения сперматогенеза, при анализе случаев семейного носительства X;A транслокаций имеются сообщения о наличии детей у таких пациентов [12, 28, 32]. К сожалению, отцовство у таких пациентов не было подтверждено молекулярно-генетическими методами, а показатели спермограммы не указаны.

В ряде случаев у мужчин-носителей X;A транслокаций проблема бесплодия может быть решена с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). Опубликованы сообщения о наступлении беременности у супруги мужчины с кариотипом 46,Y,t(X;3)(p11.2;p14)mat [19] и рождении здоровых детей от двух пациентов с кариотипами 46,Y,t(X;20)(q10;q10)mat и 46,Y,t(X;18)(q11;p11.1)mat после процедуры ЭКО/ИКСИ [17, 32].

С целью профилактики рождения потомства с несбалансированными хромосомными перестройками от мужчин-носителей X;A транслокаций, рекомендуется преимплантационное генетическое тестирование. При этом возникают этические проблемы выбора пола эмбриона для переноса, поскольку все эмбрионы женского пола, полученные от мужчин с X;A транслокацией, унаследуют данную перестройку от отца, а точный прогноз фенотипа будущего потомства женского пола на основании хромосомного анализа невозможен из-за феномена инактивации X-хромосомы [19].

Литература

1. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1520–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009.
2. Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M., et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*. 2002;77(5):873–82. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03105-9.
3. Thonneau P., Marchand S., Tallec A., et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod*. 1991;6(6):811–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.
4. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO, 2010. 271 p.
5. Chandley A.C. The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull*. 1979;35(2):181–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071567.
6. Mattei M.G., Mattei J.F., Ayme S., Giraud F. X-autosome translocations: cytogenetic characteristics and their consequences. *Hum Genet*. 1982;61(4):295–309. doi: 10.1007/BF00276593.
7. McKinlay Gardner R.J., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5 edn, Oxford Monographs on Medical Genetics (New York, 2018; online edn, Oxford Academic, 1 Feb. 2018), <https://doi.org/10.1093/med/9780199329007.001.0001>
8. Madan K. Balanced structural changes involving the human X: effect on sexual phenotype. *Hum Genet*. 1983;63(3):216–21. doi: 10.1007/BF00284652.
9. Diedrich U., Hansmann I. A familial X-autosome translocation with the breakpoint in the “critical region”. *Hum Genet*. 1985;70(3):281–3. doi: 10.1007/BF00273458.
10. Choi L., Levy G., Donlon T., et al. Azoospermia Secondary to a Novel X-Autosomal Reciprocal Translocation: 46,Y, t(X;16)(p22.1;p11.2). *Mil Med*. 2020;185(9–10):e1860–e1863. doi: 10.1093/milmed/usaa047.
11. Karaer K., Ergun M.A., Weise A., et al. The case of an infertile male with an uncommon reciprocal X-autosomal translocation: how does this affect male fertility? *Genet Couns*. 2010;21(4):397–404. PMID: 21290969.
12. Leichtman D.A., Schmickel R.D., Gelehrter T.D., et al. Familial Turner syndrome. *Ann Intern Med*. 1978;89(4):473–6. doi: 10.7326/0003-4819-89-4-473.
13. Li Y., Sha Y., Wei Z., et al. A familial analysis of two brothers with azoospermia caused by maternal 46,Y, t(X;1)(q28;q21) chromosomal abnormality. *Andrologia*. 2021;53(1):e13867. doi: 10.1111/and.13867.
14. Dutrillaux B., Couturier J., Rotman J., et al. Stérilité et translocation familiale t (1q;Xq+ [Sterility and familial t (1q;Xq+) translocation]. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D*. 1972 12;274(24):3324–7. French. PMID: 4626028.
15. Quack B., Speed R.M., Luciani J.M., et al. Meiotic analysis of two human reciprocal X-autosome translocations. *Cytogenet Cell Genet*. 1988;48(1):43–7. doi: 10.1159/000132583.
16. Solari A.J., Rahn I.M., Ferreyra M.E., Carballo M.A. The behavior of sex chromosomes in two human X-autosome translocations: failure of extensive X-inactivation spreading. *Biocell*. 2001;25(2):155–66. PMID: 11590891.
17. Perrin A., Vialard F., Douet-Guilbert N., et al. Meiotic segregation of X-autosome translocation in two carriers and implications for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(6):850–5. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60036-3.
18. Dong Y., Pan Y., Wang R., et al. Copy number variations in spermatogenic failure patients with chromosomal abnormalities and unexplained azoospermia. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):16041–9. doi: 10.4238/2015.December.7.17.
19. Chamayou S., Sicali M., Lombardo D., et al. The decision on the embryo to transfer after Preimplantation Genetic Diagnosis for X-autosome reciprocal translocation in male carrier. *Mol Cytogenet*. 2018;11:63. doi: 10.1186/s13039-018-0409-x.
20. Kalz-Füller B., Slegers E., Schwanitz G., Schubert R. Characterisation, phenotypic manifestations and X-inactivation pattern in 14

- patients with X-autosome translocations. Clin Genet. 1999;55(5):362-6. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.550511.x.
21. Cantú J.M., Díaz M., Möller M., et al. Azoospermia and duplication 3qter as distinct consequences of a familial t(X;3) (q26;q13.2). Am J Med Genet. 1985;20(4):677-84. doi: 10.1002/ajmg.1320200413.
22. Stengel-Rutkowski S., Zankl H., Rodewald A., et al. Aspermia, associated with a presumably balanced X/autosomal translocation karyotype 46,Y,t(X;5)(q28;q11). Hum Genet. 1976 28;31(1):97-106. doi: 10.1007/BF00270405.
23. Треба Е.Г., Богачева А.В., Гусина Н.Б. Хромосомные транслокации как причина олигозооспермии тяжелой степени и необструктивной азооспермии у мужчин. Молекулярная и прикладная генетика. 2019;26:115-125.
24. Lee S., Lee S.H., Chung T.G., et al. Molecular and cytogenetic characterization of two azoospermic patients with X-autosome translocation. J Assist Reprod Genet. 2003;20(9):385-9. doi: 10.1023/a:1025437329427.
25. Zhang H.G., Wang R.X., Li L.L., et al. Male carriers of balanced reciprocal translocations in Northeast China: sperm count, reproductive performance, and genetic counseling. Genet Mol Res. 2015;14(4):18792-8. doi: 10.4238/2015.
26. Alhalabi M., Jaber B., Al-Baroudi B., Alchamat G.A. A Rare Inherited Reciprocal Translocation Found in Two Male Infertile Siblings. JFIV Reprod Med Genet 2014; 2:1 doi: 10.4172/2375-4508.1000120
27. Ishikawa T., Kondo Y., Yamaguchi K., et al. An unusual reciprocal X-autosome translocation in an infertile azoospermic man. Fertil Steril. 2007;88(3):705.e15-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.067.
28. Buckton K.E., Jacobs P.A., Rae L.A., et al. An inherited X-autosome translocation in man. Ann Hum Genet. 1971;35(2):171-8. doi: 10.1111/j.1469-1809.1956.tb01390.x.
29. Hwang S.H., Lee S.M., Seo E.J., et al. [A case of male infertility with a reciprocal translocation t(X;14)(p11.4;p12)]. Korean J Lab Med. 2007;27(2):139-42. Korean. doi: 10.3343/kjlm.2007.27.2.139.
30. Fraccaro M., Maraschio P., Pasquali F., Scappaticci S. Women heterozygous for deficiency of the (p21 leads to pter) region of the X chromosome are fertile. Hum Genet. 1977;39(3):283-92. doi: 10.1007/BF00295421.
31. Szvetko A., Martin N., Joy C., et al. Detection of chromosome x;18 breakpoints and translocation of the xq22.3;18q23 regions resulting in variable fertility phenotypes. Case Rep Genet. 2012;2012:681747. doi: 10.1155/2012/681747.
32. Ma S., Yuen B.H., Penaherrera M., et al. ICSI and the transmission of X-autosomal translocation: a three-generation evaluation of X;20 translocation: case report. Hum Reprod. 2003;18(7):1377-82. doi: 10.1093/humrep/deg247.
33. Ghieh F., Barbotin A.L., Prasivoravong J., et al. Azoospermia and reciprocal translocations: should whole-exome sequencing be recommended? Basic Clin Androl. 2021;31(1):27. doi: 10.1186/s12610-021-00145-5.
34. Faed M.J., Robertson J., Lamont M.A., et al. A cytogenetic survey of men being investigated for subfertility. J Reprod Fertil. 1979;56(1):209-16. doi: 10.1530/jrf.0.0560209.
35. Cuoco C., Gimelli G., Maraschio P., Pasquali F. X-autosomal translocations and male sterility. Clin Genet. 1980;17:61-62.
36. Grzesiuk J.D., Pereira C.S., Grangeiro C.H., et al. Familial chromosomal translocation X; 22 associated with infertility and recurrent X mosaicism. Mol Cytogenet. 2016 Jun 15;9:45. doi: 10.1186/s13039-016-0249-5. Erratum in: Mol Cytogenet. 2016;9:53.
37. Marmor D., Taillemite J.L., Van den Akker J., et al. Semen analysis in subfertile balanced-translocation carriers. Fertil Steril. 1980;34(5):496-502. doi: 10.1016/s0015-0282(16)45144-7.
38. Jalbert P., Sele B., Jalbert H. Reciprocal translocations: a way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene-diagram drawing. Hum Genet. 1980;55(2):209-22. doi: 10.1007/BF00291769.
39. Alavattam K.G., Maezawa S., Andreassen P.R., Namekawa S.H. Meiotic sex chromosome inactivation and the XY body: a phase separation hypothesis. Cell Mol Life Sci. 2021;79(1):18. doi: 10.1007/s00018-021-04075-3.
40. Oliver-Bonet M., Ko E., Martin R.H. Male infertility in reciprocal translocation carriers: the sex body affair. Cytogenet Genome Res. 2005;111(3-4):343-6. doi: 10.1159/000086908.
41. Gabriel-Robez O., Ratomponirina C., Dutrillaux B., et al. Meiotic association between the XY chromosomes and the autosomal quadrivalent of a reciprocal translocation in two infertile men, 46,XY,t(19;22) and 46,XY,t(17;21). Cytogenet Cell Genet. 1986;43(3-4):154-60. doi: 10.1159/000132314.
42. Perrin A., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., et al. Segregation of chromosomes in sperm of a t(X;18)(q11;p11.1) carrier inherited from his mother: case report. Hum Reprod. 2008;23(1):227-30. doi: 10.1093/humrep/dem359.

References

1. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril. 2009;92(5):1520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009.
2. Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M., et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril. 2002;77(5):873-82. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03105-9.
3. Thonneau P., Marchand S., Tallec A., et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod. 1991;6(6):811-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.
4. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO, 2010. 271 p.
5. Handley A.C. The chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull. 1979;35(2):181-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071567.
6. Mattei M.G., Mattei J.F., Ayme S., Giraud F. X-autosome translocations: cytogenetic characteristics and their consequences. Hum Genet. 1982;61(4):295-309. doi: 10.1007/BF00276593.
7. McKinlay Gardner R.J., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5 edn, Oxford Monographs on Medical Genetics (New York, 2018; online edn, Oxford Academic, 1 Feb. 2018), <https://doi.org/10.1093/med/9780199329007.001.0001>
8. Madan K. Balanced structural changes involving the human X: effect on sexual phenotype. Hum Genet. 1983;63(3):216-21. doi: 10.1007/BF00284652.
9. Diedrich U., Hansmann I. A familial X-autosome translocation with the breakpoint in the "critical region". Hum Genet. 1985;70(3):281-3. doi: 10.1007/BF00273458.
10. Choi L., Levy G., Donlon T., et al. Azoospermia Secondary to a Novel X-Autosomal Reciprocal Translocation: 46,Y, t(X;16)(p22.1;p11.2). Mil Med. 2020;185(9-10):e1860-e1863. doi: 10.1093/milmed/usaa047.
11. Karaer K., Ergun M.A., Weise A., et al. The case of an infertile male with an uncommon reciprocal X-autosomal translocation: how does

- this affect male fertility? *Genet Couns.* 2010;21(4):397-404. PMID: 21290969.
12. Leichtman D.A., Schmickel R.D., Gelehrter T.D., et al. Familial Turner syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(4):473-6. doi: 10.7326/0003-4819-89-4-473.
 13. Li Y., Sha Y., Wei Z., et al. A familial analysis of two brothers with azoospermia caused by maternal 46,Y,t(X;1)(q28;q21) chromosomal abnormality. *Andrologia.* 2021;53(1):e13867. doi: 10.1111/and.13867.
 14. Dutrillaux B., Couturier J., Rotman J., et al. Stérilité et translocation familiale t (1q-;Xq+ [Sterility and familial t (1q-;Xq+) translocation]. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D.* 1972 12;274(24):3324-7. French. PMID: 4626028.
 15. Quack B., Speed R.M., Luciani J.M., et al. Meiotic analysis of two human reciprocal X-autosome translocations. *Cytogenet Cell Genet.* 1988;48(1):43-7. doi: 10.1159/000132583.
 16. Solari A.J., Rahn I.M., Ferreyra M.E., Carballo M.A. The behavior of sex chromosomes in two human X-autosome translocations: failure of extensive X-inactivation spreading. *Biocell.* 2001;25(2):155-66. PMID: 11590891.
 17. Perrin A., Vialard F., Douet-Guilbert N., et al. Meiotic segregation of X-autosome translocation in two carriers and implications for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(6):850-5. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60036-3.
 18. Dong Y., Pan Y., Wang R., et al. Copy number variations in spermatogenic failure patients with chromosomal abnormalities and unexplained azoospermia. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):16041-9. doi: 10.4238/2015.December.7.17.
 19. Chamayou S., Sicali M., Lombardo D., et al. The decision on the embryo to transfer after Preimplantation Genetic Diagnosis for X-autosome reciprocal translocation in male carrier. *Mol Cytogenet.* 2018;11:63. doi: 10.1186/s13039-018-0409-x.
 20. Kalz-Füller B., Slegers E., Schwanitz G., Schubert R. Characterisation, phenotypic manifestations and X-inactivation pattern in 14 patients with X-autosome translocations. *Clin Genet.* 1999;55(5):362-6. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.550511.x.
 21. Cantú J.M., Díaz M., Möller M., et al. Azoospermia and duplication 3qter as distinct consequences of a familial t(X;3)(q26;q13.2). *Am J Med Genet.* 1985;20(4):677-84. doi: 10.1002/ajmg.1320200413.
 22. Stengel-Rutkowski S., Zankl H., Rodewald A., et al. Aspermia, associated with a presumably balanced X/autosomal translocation karyotype 46,Y,t(X;5)(q28;q11). *Hum Genet.* 1976 28;31(1):97-106. doi: 10.1007/BF00270405.
 23. Trebka E.G., Bahachova A.V., Gusina N.B. Khromosomnyye translokatsii kak prichina oligozoospermii tyazhelyoy stepeni i neobstruktivnoy azoospermii u muzhchin [Chromosomal translocations as the cause of severe oligozoospermia and non-obstructive azoospermia in men]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika [Molecular and applied genetics]*. 2019;26:115-125. (In Russ.)
 24. Lee S., Lee S.H., Chung T.G., et al. Molecular and cytogenetic characterization of two azoospermic patients with X-autosome translocation. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(9):385-9. doi: 10.1023/a:1025437329427.
 25. Zhang H.G., Wang R.X., Li L.L., et al. Male carriers of balanced reciprocal translocations in Northeast China: sperm count, reproductive performance, and genetic counseling. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):18792-8. doi: 10.4238/2015.
 26. Alhalabi M., Jaber B., Al-Baroudi B., Alchamat G.A. A Rare Inherited Reciprocal Translocation Found in Two Male Infertile Siblings. *JFIV Reprod Med Genet* 2014; 2:1 doi: 10.4172/2375-4508.1000120
 27. Ishikawa T., Kondo Y., Yamaguchi K., et al. An unusual reciprocal X-autosome translocation in an infertile azoospermic man. *Fertil Steril.* 2007;88(3):705.e15-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.067.
 28. Buckton K.E., Jacobs P.A., Rae L.A., et al. An inherited X-autosome translocation in man. *Ann Hum Genet.* 1971;35(2):171-8. doi: 10.1111/j.1469-1809.1956.tb01390.x.
 29. Hwang S.H., Lee S.M., Seo E.J., et al. [A case of male infertility with a reciprocal translocation t(X;14)(p11.4;p12)]. *Korean J Lab Med.* 2007;27(2):139-42. Korean. doi: 10.3343/kjlm.2007.27.2.139.
 30. Fraccaro M., Maraschio P., Pasquali F., Scappaticci S. Women heterozygous for deficiency of the (p21 leads to pter) region of the X chromosome are fertile. *Hum Genet.* 1977;39(3):283-92. doi: 10.1007/BF00295421.
 31. Szvetko A., Martin N., Joy C., et al. Detection of chromosome x;18 breakpoints and translocation of the xq22.3;18q23 regions resulting in variable fertility phenotypes. *Case Rep Genet.* 2012;2012:681747. doi: 10.1155/2012/681747.
 32. Ma S., Yuen B.H., Penaherrera M., et al. ICSI and the transmission of X-autosomal translocation: a three-generation evaluation of X;20 translocation: case report. *Hum Reprod.* 2003;18(7):1377-82. doi: 10.1093/humrep/deg247.
 33. Ghieh F., Barbotin A.L., Prasivoravong J., et al. Azoospermia and reciprocal translocations: should whole-exome sequencing be recommended? *Basic Clin Androl.* 2021;31(1):27. doi: 10.1186/s12610-021-00145-5.
 34. Faed M.J., Robertson J., Lamont M.A., et al. A cytogenetic survey of men being investigated for subfertility. *J Reprod Fertil.* 1979;56(1):209-16. doi: 10.1530/jrf.0.0560209.
 35. Cuoco C., Gimelli G., Maraschio P., Pasquali F. X-autosomal translocations and male sterility. *Clin Genet.* 1980;17:61-62.
 36. Grzesiuk J.D., Pereira C.S., Grangeiro C.H., et al. Familial chromosomal translocation X; 22 associated with infertility and recurrent X mosaicism. *Mol Cytogenet.* 2016 Jun 15;9:45. doi: 10.1186/s13039-016-0249-5. Erratum in: *Mol Cytogenet.* 2016;9:53.
 37. Marmor D., Taillemitte J.L., Van den Akker J., et al. Semen analysis in subfertile balanced-translocation carriers. *Fertil Steril.* 1980;34(5):496-502. doi: 10.1016/s0015-0282(16)45144-7.
 38. Jalbert P., Sele B., Jalbert H. Reciprocal translocations: a way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene-diagram drawing. *Hum Genet.* 1980;55(2):209-22. doi: 10.1007/BF00291769.
 39. Alavattam K.G., Maezawa S., Andreassen P.R., Namekawa S.H. Meiotic sex chromosome inactivation and the XY body: a phase separation hypothesis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;79(1):18. doi: 10.1007/s00018-021-04075-3.
 40. Oliver-Bonet M., Ko E., Martin R.H. Male infertility in reciprocal translocation carriers: the sex body affair. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):343-6. doi: 10.1159/000086908.
 41. Gabriel-Robez O., Ratomponirina C., Dutrillaux B., et al. Meiotic association between the XY chromosomes and the autosomal quadrivalent of a reciprocal translocation in two infertile men, 46,XY,t(19;22) and 46,XY,t(17;21). *Cytogenet Cell Genet.* 1986;43(3-4):154-60. doi: 10.1159/000132314.
 42. Perrin A., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., et al. Segregation of chromosomes in sperm of a t(X;18)(q11;p11.1) carrier inherited from his mother: case report. *Hum Reprod.* 2008;23(1):227-30. doi: 10.1093/humrep/dem359.