

Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему

В.Б. Черных^{1,2}, О.А. Соловова^{1,3}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉chernykh@med-gen.ru

Аннотация

В последние годы вклад «мужского фактора» в проблемы репродукции человека значительно возрос. Это связано как со снижением показателей семенной жидкости и мужской фертильности, так и ростом знаний в области андрологии, репродуктивной медицины и генетики. Нарушение фертильности у мужчин может быть вызвано различными причинами и связано с генетическими, средовыми факторами или их сочетанием, проявляться разными клиническими заболеваниями или состояниями и часто связано с изменением сперматологических показателей. Наличие или отсутствие синдромальной формы мужского бесплодия, форма патозооспермии в значительной мере определяют стратегию генетического обследования пациента. В диагностику причин мужского бесплодия, связанного с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени, широко вошли стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа), анализ микроделеций Y-хромосомы в локусе AZF, а также вариантов гена CFTR. Хромосомные аномалии, структурные аномалии и вариации числа копий аутосом и половых хромосом, генные мутации/варианты и эпигенетические нарушения, анеуплоидия в сперматозоидах могут оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность, приводя к нарушению формирования пола, нарушению развития органов половой системы, сперматогенеза, мейоза, снижая фертильные параметры сперматозоидов. Выраженная гетерогенность генетических причин многих форм патозооспермии и относительная редкость синдромальных нарушений репродуктивной системы и мужского бесплодия существенно затрудняют диагностику, и поэтому пациентам с нарушением репродукции неясного генеза, генетической или предположительно генетической этиологии необходимо комплексное обследование с использованием геномных и метагеномных технологий. Медико-генетическое обследование и консультирование должны проводиться не на поздних этапах обследования пациентов с бесплодием, как «исключающие генетический фактор», а быть неотъемлемой частью комплексного клинического обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, азооспермия, олигозооспермия, астено-/тератозооспермия, хромосомные аномалии, половые хромосомы, микроделеции, вариации числа копий, генные варианты, AZF, CFTR.

Для цитирования: Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517

Lecture

Male infertility: genetic focus on actual problem

Viacheslav B. Chernykh^{1,2}, Olga A. Solovova^{1,3}

¹Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

✉chernykh@med-gen.ru

Abstract

In recent years, a contribution of the “male factor” to problems of human reproduction has increased significantly. This is due to a decrease in parameters of seminal fluid and male fertility, as well as an increase in knowledge in the field of andrology, reproductive medicine and genetics. Impaired fertility in men can be caused by various reasons and is associated with genetic and environmental factors or a combination thereof. It manifests itself in different clinical diseases or conditions and is often due to a change in spermatological parameters. The presence or absence of syndromic male infertility, a type of pathozoospermia, largely determine a strategy for genetic examination of the patient. Diagnosis of male infertility which is associated with severe azoospermia and severe oligozoospermia includes a standard cytogenetic analysis (karyotyping), analysis of Y chromosome microdeletions at the AZF region, and CFTR gene variants. Chromosomal abnormalities, structural anomalies and variations in the copy number of autosomes and sex chromosomes, gene mutations / variants and epigenetic abnormalities, aneuploidy in spermatozoa can have a negative effect on male fertility, leading to impaired sex formation, impaired development of the reproductive system, impaired spermatogenesis and meiosis and to a decrease in fertility parameters of sperm. Heterogeneity of genetic causes of many forms of pathozoospermia and a relative rarity of syndromic disorders of the reproductive system and male infertility significantly complicate diagnosis, and therefore, patients with impaired fertility of unknown origin, genetic or presumably genetic etiology, need a comprehensive examination using genomic and metagenomic technologies. Genetic testing and counseling of patients with infertility should not be carried out at late stages of examination as “exclusion of the genetic factor”, but they should be an integral part of a comprehensive clinical examination of patients and couples with impaired reproduction.

Key words: male infertility, azoospermia, oligozoospermia, astheno- / teratozoospermia, chromosomal abnormalities, sex chromosomes, microdeletions, copy number variations, gene variants, AZF, CFTR.

For citation: Chernykh V.B., Solovova O.A. Male infertility: genetic focus on actual problem. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517

Нарушение фертильности и патозооспермия

Снижение показателей репродуктивного здоровья является одной из актуальных проблем современной медицины, а также социальной проблемой, значимость которой постоянно растет. Нарушение репродукции – крупная гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующаяся отсутствием или снижением фертильности в супружеской паре. Бесплодие в браке отмечают в среднем у 15% супружеских пар, при этом вклад «мужского фактора» в ее этиологию составляет около 50% всех случаев. Примерно у 7% мужчин отмечают нарушение фертильности [1, 2]. В большинстве случаев наличие «мужского фактора» связывают с нарушением количе-

ственных или качественных показателей эякулята (семенной жидкости). Наличие и выраженность патозооспермии прямо коррелирует с частотой и тяжестью нарушения фертильности у мужчин, при этом тяжелые ее формы (азооспермия, криптозооспермия, выраженная олигозооспермия и астено-/тератозооспермия тяжелой степени) приводят к бесплодию (табл. 1).

Азооспермия – наиболее тяжелая форма мужской infertility, которую диагностируют у 1% мужчин из общей популяции и 4–10% мужчин с бесплодием [4]. Выделяют три ее формы: секреторную или необструктивную азооспермию (НОА), обструктивную азооспермию и азооспермию смешанного генеза. Первые две характеризуют-

Таблица 1. Формы патозооспермии и их сперматологические критерии согласно современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2010 г.) [3]
Table 1. Types of pathozoospermia and their spermatological criteria according to current recommendations of the World Health Organization (2010) [3]

Форма патозооспермии	Сперматологические критерии
Азооспермия	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте
Криптозооспермия	Наличие единичных сперматозоидов в осадке эякулята (после центрифугирования)
Олигозооспермия	Сниженное количество сперматозоидов в эякуляте (менее 15 млн/мл и/или 39 млн в эякуляте)
Астенозооспермия	Сниженная подвижность сперматозоидов: количество прогрессивно подвижных сперматозоидов менее 32%
Тератозооспермия	Сниженное количество морфологически нормальных сперматозоидов (менее 4%)

ся различными причинами и механизмами, а третья обусловлена сочетанием нарушений проходимости семявыносящих путей и сперматогенеза. Не менее 25% случаев азооспермии могут быть вызваны генетическими причинами или факторами [2, 4]. У большинства пациентов с азооспермией данная форма патозооспермии обусловлена выраженными дефектами сперматогенеза вплоть до отсутствия герминативного эпителия в извитых семенных канальцах яичек – Сертоли-клеточный синдром, или синдром «только клетки Сертоли». НОА и олигозооспермия тяжелой степени характеризуются высокой частотой генетических нарушений, как хромосомных аномалий, так и генных мутаций [2, 5, 6]. Азооспермия, криптозооспермия и олигозооспермия тяжелой степени – близкие к азооспермии сперматологические нарушения. Значительная часть данных форм патозооспермии имеют общие причины, в том числе связаны с генетическими факторами. Их обнаруживают при выраженной патозооспермии с более высокой частотой, чем при умеренных изменениях показателей спермограммы или при нормозооспермии [2]. Снижение качества семенной жидкости часто связано с недостаточным количеством (%) подвижных и/или морфологически нормальных сперматозоидов. Тотальная и субтотальная астенозооспермия (например, при первичной цилиарной дискинезии и синдроме Картагенера), мономорфная тератозооспермия и астенотератозооспермия (например, глобулозооспермия, ацефалические сперматозоиды и др.) также приводят к тяжелому нарушению мужской фертильности и часто обусловлены морфологическими/ультраструктурными дефектами мужских гамет, вызванными генными вариантами [2].

У большинства мужчин из супружеских пар с бесплодием отмечают менее выраженные сперматологические нарушения: астенозооспермию и/или тератозоспермию в виде отдельных изменений или их сочетания, в том числе с олигозооспермией умеренной или легкой степени [4]. Также у мужчин со снижением фертильности чаще, чем у фертильных, выявляют изменения других показателей спермограммы (повышение концентрации лейкоцитов, вязкости эякулята и др.), которые также могут оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию, снижая фертильные характеристики семенной жидкости. У мужчин с нарушением репродукции, имеющих умеренно выраженные или нормальные показатели спермограммы, генетические нарушения и факторы, снижающие фертильность, встречаются чаще, чем в популяции в целом и у фертильных мужчин. Среди последних, в том числе у доноров спермы, также могут быть генетические изменения, в том числе хромосомные аномалии, носительство генных мутаций. Примерно 2–3 тыс. генов вовлечены в контроль развития и функции мужской репродуктивной системы и потенциально могут быть связаны с бесплодием или снижением фертильности [2, 5, 7].

Генетические причины и факторы нарушения мужской фертильности

Результаты многочисленных генетических исследований наглядно доказали высокую значимость и высокую

частоту генетических факторов в генезе нарушения формирования пола (НФП), развития органов репродуктивной системы, гипогонадизма и многих форм бесплодия, в том числе связанного с разными формами патозооспермии. Хромосомные аномалии, несбалансированные микроструктурные перестройки аутосом и половых хромосом, генные мутации/варианты и эпигенетические нарушения в соматических и/или половых клетках могут оказывать негативное воздействие на фертильность, влияя на гаметолиз, мейоз, фертильные параметры сперматозоидов [1, 2, 5–7]. Они могут вызывать синдромальные или несиндромальные нарушения репродуктивной системы, затрагивая разные уровни генома (табл. 2).

Генетические нарушения/факторы могут быть изолированными или сочетанными, затрагивая один или более уровней генома. В последние годы накапливаются данные об относительно частом сочетании различных генетических нарушений, а также о многоуровневом поражении генома и множественности генетических факторов у пациентов с нарушением фертильности в соматических и половых клетках [8]. У носителей хромосомных аномалий, а также у пациентов с нарушением фертильности, имеющих нормальный кариотип, обнаруживают повышенный по сравнению с фертильными индивидуумами уровень генетических изменений (анеуплоидии, CNV), более высокую долю сперматозоидов с фрагментацией ДНК и эпигенетических нарушений в гаметах [9].

Хромосомные аномалии

Хромосомные аномалии обнаруживают у 5–6% мужчин с тяжелой формой олигозооспермии и у 12–15% мужчин с необструктивной формой азооспермии [2, 8, 10]. Следует отметить, что фертильные мужчины с мягкими формами патозооспермии или с нормозооспермией, в том числе доноры сперматозоидов, могут быть носителями сбалансированных хромосомных аномалий, иметь дисомию Y или низкоуровневый мозаицизм по половым хромосомам [10], поэтому стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа) должно быть предложено всем мужчинам с бесплодием неясного генеза, а также в рамках генетического обследования на донорство гамет. Хромосомные аномалии могут быть обусловлены численными и/или структурными мутациями хромосом, затрагивая аутосомы и/или половые хромосомы.

Генетическими причинами нарушения сперматогенеза у мужчин часто являются анеуплоидии половых хромосом, такие как синдром Клайнфельтера (СК), дисомия по Y-хромосоме (47, XYY), смешанная дисгенезия гонад (например, при мозаицизме 45, X/46, XY) и 46, XX-тестикулярная форма НФП или синдром де ля Шапеля (46, XX-мужчина) и другие аномалии половых хромосом [2, 5, 11]. Многие численные, структурные и микроструктурные аномалии в системе половых хромосом (гоносом) часто связаны с НФП, задержкой полового развития, гипогонадизмом, бесплодием или снижением фертильности.

СК является самой распространенной генетической причиной НОА (10–12% случаев). Для 80–90% мужчин с СК характерен кариотип 47, XXY, тогда как 10–20% имеют моза-

Таблица 2. Генетические нарушения, связанные с ними клинические состояния и их влияние на репродуктивную систему и фертильность
Table 2. Genetic disorders, associated clinical conditions and their effect on the reproductive system and fertility

Генетические нарушения	Тип изменения генома	Влияние на развитие репродуктивной системы	Влияние на репродуктивную функцию/фертильность
Хромосомные аномалии	Регулярные (немозаичные) анеуплоидии по половым хромосомам (гоносомам)	Синдромы, обусловленные анеуплоидией по гоносомам	Многие формы приводят к НФП, нарушению развития и функции репродуктивной системы, бесплодию
	Мозаицизм по половым хромосомам	Эффект варьирующ (в зависимости от выраженности мозаицизма) от синдромальных форм до нормальной фертильности	
	Несбалансированные аномалии половых хромосом	Гоносомные НФП, нарушение дифференцировки гонад, гипогонадизм, задержка полового созревания	Нарушение гаметогенеза (вплоть до полного его угнетения). В редких случаях возможно сохранение фертильности
	Сбалансированные аномалии хромосом (робертсоновские и сбалансированные реципрокные транслокации, инверсии, малые сверхчисленные маркеры и др.)	Несиндромальные генетические изменения. Не вызывают аномалии формирования пола и развития половой системы (за редким исключением)	Эффект варьирующ от его отсутствия до выраженного нарушения гаметогенеза (вплоть до азооспермии) и фертильности по типу бесплодия или привычного невынашивания беременности
Патогенные мутации/варианты, CNV	Генные мутации/варианты. CNV	Различные формы НФП, гипогонадизм, аномалии развития органов половой системы	Эффект варьирующ от его отсутствия до выраженного нарушения. Влияние зависит от типа наследования и тяжести генного варианта, для CNV – от типа (делеция или дупликация), размера, положения, наличия мозаицизма

ичные формы СК (47, XXУ/46, XY) либо наличие трех и более X-хромосом в кариотипе (48, XXXУ; 49, XXXXY и др.) [8, 10–12]. Для мужчин с СК характерны гипертрофированный гипогонадизм, евнухоидное телосложение с высоким ростом, гинекомастия, снижение либидо, первичное бесплодие вследствие НОА или олигозооспермии тяжелой степени [12, 13]. При биопсии яичка у пациентов с СК выявляют гиалинизацию и фиброз извитых семенных канальцев, отсутствие в них герминативного эпителия – синдром «только клетки Сертоли». Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection – ICSI) с использованием сперматозоидов из эякулята или из биоптата тестикул методом микро-ТЕЗЕ позволяет у 50% молодых пациентов с СК решить проблему деторождения.

Дисомия Y-хромосомы (47, XYY) встречается у 0,1% мужчин из общей популяции [10]. У большинства пациентов данный кариотип является «случайной находкой», при этом они обычно не имеют фенотипических особенностей и имеют нормальный уровень гонадотропных и половых гормонов. Репродуктивная функция у них обычно не нарушена, поскольку дополнительная Y-хромосома часто теряется в незрелых половых клетках до их вступления в мейоз или в ходе мейоза [14]. У мужчин с дисомией Y часть сперматозоидов на стадии пахитены содержат тривалент XYY и могут вступать в мейоз с образованием спермиев с кариотипом 24, XX и 24, XY, что приводит к повышению частоты анеуплоидии и снижению фертильности, наблюдающейся у некоторых пациентов [10, 14].

Синдром де ля Шапеля или 46, XX-тестикулярная форма НФП (синдром «46, XX-мужчина») обнаруживают с частотой примерно 1 на 20 тыс. мужчин в общей популяции [10]. У всех пациентов с данной формой НФП отмечают первичное бесплодие, необструктивную форму азооспермии или криптозооспермию вследствие тяжелого нарушения сперматогенеза, гипертрофированный гипогонадизм, гипоплазию тестикул и сниженный уровень тестостерона, поэтому они схожи с пациентами с СК [13]. Кроме того, у пациентов часто встречаются крипторхизм, гипоспадия, микропенис. У 90% пациентов с синдромом «46, XX-мужчина» причиной развития данной формы НФП является субмикроскопическая транслокация фрагмента короткого плеча Y-хромосомы, несущего ген SRY, на X-хромосому, реже на другую хромосому [10, 11]. У SRY-негативных па-

циентов обнаруживают другие генетические нарушения (например, дупликацию гена SOX9, мутации в локусах SOX3, WNT4, FOXL2). Эти генетические нарушения приводят к дифференцировке тестикул и развитию половой системы по мужскому типу (XX-инверсии пола). Однако вследствие отсутствия других генов Y-хромосомы, в частности генов локуса AZF (azoospermia factor, фактора азооспермии), у пациентов с XX-инверсией пола обнаруживают тяжелое угнетение сперматогенеза на ранних стадиях (Сертоли-клеточный синдром). Так как получение гамет, пригодных для процедуры ЭКО/ICSI, у пациентов с синдромом «46, XX-мужчина» невозможно даже с помощью биопсии тестикул, им рекомендовано использование донорских сперматозоидов.

Гипогонадотропный гипогонадизм

Врожденные дефекты гипоталамуса и гипофиза приводят к снижению продукции гонадотропин-рилизинг-гормона. Отсутствие/снижение гонадотропин-рилизинг-гормона вызывает нарушение секреции гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов), что приводит к снижению синтеза половых стероидов, гипогонадизму и бесплодию. Гипогонадотропный гипогонадизм представляет собой группу генетически гетерогенных заболеваний, которые встречаются примерно у 1 на 8 тыс. мужчин. Для пациентов мужского пола с гипогонадотропным гипогонадизмом характерны задержка или отсутствие полового созревания, евнухоидный тип телосложения, недостаточное андрогензависимое оволосение, гинекомастия, крипторхизм, микропенис, выраженная гипоплазия тестикул (объем менее 5 мл), а также нарушение сперматогенеза вплоть до азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени [15]. Выявлено более 30 генов, патогенные варианты в которых приводят к врожденному гипогонадотропному гипогонадизму (гены *KAL1*, *FGFR*, *PROK2*, *GNRHR*, *KISS1R*, *TACR3* и др.) [15, 16]. Типы наследования данных состояний различные: моногенное заболевание с X-сцепленным (синдром Кальмана), аутомно-рецессивным или доминантным типом наследования диагностируют 85% пациентов, дигенные и олиогенные варианты – у 15% пациентов. У большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эндокринные нарушения успешно корректируются, поэтому многие пациенты имеют благоприятный репродуктивный прогноз.

Таблица 3. Делеции регионов AZF и их характеристика Table 3. Deletions of AZF regions and their characteristics			
Тип делеции/утраченный регион	Форма патозооспермии	Гистологическая картина нарушения сперматогенеза	Возможность получения сперматозоидов для ЭКО/ICSI
AZFa	Азооспермия	Сертоли-клеточный синдром	Нет
AZFb	Азооспермия/олигозооспермия тяжелой степени	Блок сперматогенеза в профазе I мейоза	В редких случаях
AZFb+c	Азооспермия	Сертоли-клеточный синдром или блок сперматогенеза в профазе I мейоза	Нет
AZFa+b+c	Азооспермия	Сертоли-клеточный синдром	Нет
AZFc	Азооспермия/олигозооспермия тяжелой степени	Различная гистологическая картина нарушения сперматогенеза (Сертоли-клеточный синдром, блок сперматогенеза в профазе I мейоза, гипосперматогенез)	Возможно в зависимости от тяжести нарушения сперматогенеза, в среднем 50–60%

При соответствующем гормональном лечении возможно восстановление их фертильности, также возможно решение проблемы бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [17].

Структурные аномалии хромосом

Частота структурных хромосомных аномалий у мужчин с бесплодием составляет в среднем 1–2% [10]. Хромосомные мутации разделяют на несбалансированные (с потерей или наличием дополнительного генетического материала) и сбалансированные (без хромосомного дисбаланса). К последним относят реципрокные и робертсоновские транслокации, инверсии хромосом. Реципрокные транслокации возникают вследствие обмена генетическим материалом между двумя, реже – большим количеством хромосом. Наиболее частыми сбалансированными аномалиями аутосом у мужчин с нарушением репродукции являются робертсоновские транслокации (0,9%), которые образуются в результате центрального слияния акроцентрических хромосом (хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22), что приводит к потере их коротких плеч с образованием одной метацентрической хромосомы [10]. Самыми частыми робертсоновскими транслокациями являются транслокации $rob(13;14)(q10;q10)$ и $rob(14;21)(q10;q10)$ [10]. Почти все носители сбалансированных перестроек хромосом имеют нормальный фенотип, но часто у них обнаруживают повышенный уровень несбалансированных гамет из-за ошибок мейотической сегрегации, что может приводить к невынашиванию беременности вследствие несбалансированных кариотипов у эмбрионов, развитию множественных врожденных пороков развития у плода [9, 10].

Микроделеции Y хромосомы

Микроделеции Y-хромосомы являются одной из частых генетических причин мужского бесплодия, связанного с выраженным нарушением сперматогенеза [2, 5, 8, 11, 18, 19]. У пациентов с НОА и олигозооспермией тяжелой степени они занимают второе место в структуре генетических причин бесплодия (на первом месте – СК). Микроделеции длинного плеча Y-хромосомы и (встречающиеся реже) несбалансированные структурные аномалии половых хромосом с утратой части или всего локуса Yq11.2 (например, терминальные делеции Yq, кольцевые, изодисцентрические хромосомы Y) приводят к потере части или всех генов локуса AZF [19]. В данном локусе выделены 3 региона – AZFa, AZFb и AZFc, в которых располагаются гены, контролирующие сперматогенез. Возможны разные типы делеций, целиком или частично захватывающие AZF-регионы. Их локализация и размер определяют тип делеции и, в значительной мере, тип нарушения сперматогенеза (табл. 3).

Наиболее частыми являются делеции в регионе AZFc, которые составляют в среднем 70–75% всех клинически значимых микроделеций длинного плеча Y-хромосомы

[18, 19]. Полные делеции региона AZFc являются клинически значимыми и характеризуются выраженным нарушением сперматогенеза, приводя к азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. У 60–80% пациентов с данными делециями возможно получение сперматозоидов, пригодных для процедуры ЭКО/ICSI. Только в очень редких случаях у пациентов с делециями AZFb удается обнаружить олигозооспермию тяжелой степени. У пациентов с азооспермией, имеющих другие типы полных AZF-делеций, невозможно получить сперматозоиды, пригодные для ЭКО, в том числе с помощью биопсии тестикул. В отличие от полных делеций региона AZFc, его частичные делеции и дупликации зачастую представляют собой микроструктурные полиморфизмы, не являющиеся причиной мужского бесплодия, но некоторые из них являются генетическим фактором снижения фертильности [19]. Тестирование на наличие микроделеций Y-хромосомы широко используется в практике медико-генетического обследования мужчин с бесплодием. Его необходимо рекомендовать пациентам с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени.

Микроструктурные перестройки аутосом, X-хромосомы и генные варианты, связанные с мужским бесплодием

В последние годы использование молекулярных методов анализа генома, таких как сравнительная геномная гибридизация, олигонуклеотидные молекулярные чипы, олигонуклеотидные микрочипы и технологии массового параллельного секвенирования или секвенирования нового поколения, анализ полногеномных ассоциаций и экспрессии генов, позволили идентифицировать множество вариаций числа копий (CNV) аутосом и половых хромосом, которые связаны с мужским бесплодием [2, 5–7, 11]. У мужчин с синдромом «только клетки Сертоли» и пациентов с блоком сперматогенеза неясного генеза обнаружены CNV, затрагивающие аутосомные и X-сцепленные гены *EPHA3*, *ANKS1A*, *AMKS1B*, *PLEC*, *PRMT7*, *TEX11* и др. [6]. Причиной несиндромальной НОА и олигозооспермии тяжелой степени могут являться CNV и патогенные варианты во множестве генов, контролирующих сперматогенез (*TEX15*, *SYCE1*, *SYCP3*, *SYCP2*, *TDRD9*, *MEIOB*, *KLHL10*, *NANOS1*, *SPINK2*, *SPATA17*, *ZMYND15*, *TAF4B*, *TEX14*, *TEX11*, *USP9Y*, *SOHLH1*, *USP26*, *MAGEB4* и др.) [2, 7].

Муковисцидоз и синдром CBAVD

Обструктивная и необструктивная форма азооспермии могут быть вызваны разными внешними причинами (травмы, инфекции, вазэктомия) или генетическими факторами. Среди генных факторов, связанных с азооспермией, наиболее частыми являются мутации/варианты гена *CFTR* [20]. Они могут вызывать муковисцидоз (МВ) и синдром CBAVD (*congenital bilateral aplasia of vas deferens*),

приводя к двусторонней аплазии и непроходимости семявыносящих протоков. МВ – одно из наиболее частых моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, частота которого в Российской Федерации в среднем составляет 1 на 10 тыс. населения. МВ характеризуется прогрессирующим течением и поражением органов дыхательной и пищеварительной системы. У более чем 95% мужчин с МВ и у всех пациентов с синдромом СВАВД отмечают бесплодие вследствие обструктивной азооспермии. У 88% мужчин с МВ отмечают двустороннюю обструкцию семявыносящих путей на уровне эпидидимиса и/или семявыносящих протоков (*vas deferens*), аплазию семенных пузырьков [21]. Характерными сперматологическими признаками этих нарушений являются азооспермия, олигоспермия, рН < 7,0 и низкий уровень фруктозы и α-гликозидазы в эякуляте [22]. Для решения проблемы деторождения мужчинам с МВ и синдромом СВАВД необходимо выполнение биопсии тестикул (которая эффективна в 85–90% случаев) с последующим проведением процедуры ЭКО/ICSI. Перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий данным пациентам и их супругам необходимо пройти медико-генетическое обследование и консультирование, в случае выявления патогенных вариантов гена CFTR у супруги данным парам необходимо проведение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на МВ [23].

Синдромальная астено-/тератозооспермия

Тяжелые формы астено-/тератозооспермии могут быть вызваны генетическими факторами. Они могут быть связаны с качественными изменениями сперматозоидов, такими как тотальное или субтотальное отсутствие морфологически нормальных и/или прогрессивно подвижных сперматозоидов, их мономорфная атипия (например, глобулозооспермия), ультраструктурные дефекты гамет, высокая частота фрагментации ДНК, синдром «незрелого» хроматина и других аномалий. К синдромальной астено-/тератозооспермии относятся макрозооспермия, глобулозооспермия, множественные морфологические аномалии жгутиков, первичная цилиарная дискинезия [24, 25].

Макрозооспермия характеризуется наличием сперматозоидов с крупной головкой. Встречается данная патология менее чем у 1% мужчин в общей популяции и обусловлена гомозиготными мутациями гена *AURKC* (локус 19q13.43) [26, 27]. Этот ген необходим для правильной сегрегации и цитокинеза хромосом во время мейоза. Для сперматозоидов мужчин с макрозооспермией характерно наличие не одного, а нескольких наборов хромосом, чаще всего 4n, что обуславливает более крупные размеры ядра и головки сперматозоида, а также наличие четырех жгутиков вместо одного. Эмбрионы, полученные при оплодотворении яйцеклеток такими аномальными сперматозоидами, являются анеуплоидными, поэтому данным пациентам необходимо рекомендовать использование преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии или использование донорских сперматозоидов [26].

Глобулозооспермия – редкая генетическая форма тератозооспермии (менее 0,1% мужчин с бесплодием), при которой все сперматозоиды имеют округлую головку с отсутствующей акросомой, что приводит к нарушению пенетрационной способности сперматозоидов [24, 25]. Описано два гена, патогенные варианты в которых приводят к тотальной глобулозооспермии. Дефекты гена *DPY19L2* обуславливают 60–80% причин глобулозооспермии [28]. Продукт гена *DPY19L2* необходим для удлинения головки сперматозоида и формирования акросомы в процессе спермиогенеза. *SPATA16* (локус 3q26.31) участвует в процессе биогенеза акросомы и сегрегации хромосом в мейозе (некоторые сперматозоиды имеют диплоидный набор хромосом, что проявляется наличием сперматозоидов с двумя

головками и жгутиками). При гомозиготных патогенных вариантах в генах *SPATA16* и *DPY19L2* описана высокая частота анеуплоидий, что требует решения проблемы деторождения с помощью проведения ЭКО/ICSI с преимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии.

Первичная цилиарная дискинезия – гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся хроническим синуситом, рецидивирующими бронхолегочными инфекциями, обратным расположением внутренних органов (*situs viscera inversa*) и тотальной астенозооспермией вследствие аномалии строения и функции жгутиков и ресничек (синдром Картагенера). Такие ультраструктурные аномалии сперматозоидов, как отсутствие динеиновых ручек, центрального дуплета, дезорганизация аксономы или наличие добавочных микротрубочек, можно выявить с помощью электронной микроскопии сперматозоидов [24]. Вследствие выраженной гетерогенности и наличия в геноме более 60 генов, связанных с развитием первичной цилиарной дискинезии, для диагностики ее генетических причин требуется проведение секвенирования экзона, при необходимости дополненное таргетным анализом ответственных генов.

У мужчин с множественными морфологическими аномалиями жгутика (ММАЖ) отмечают первичное бесплодие, обусловленное стойкой выраженной астенозооспермией. При ММАЖ обнаруживают аномалии строения жгутиков сперматозоидов, при этом жгутики могут иметь кольцевидную форму, быть изогнутыми, короткими или отсутствовать. Данная форма патозооспермии является генетически гетерогенным нарушением, 25% случаев ММАЖ обусловлены патогенными вариантами гена *DNAH1*, в остальных случаях обнаружены мутации в других генах, в том числе описаны биаллельные патогенные варианты данной патозооспермии [29].

Заключение

Генетические факторы являются частой причиной аномалий формирования пола и тяжелых форм бесплодия. В мультифакторной патологии репродукции они играют роль предрасполагающих факторов к нарушению фертильности, определяют генетический фон репродуктивного здоровья. Несмотря на значимость генетических факторов в репродукции, медико-генетическое обследование пациентов с проблемами деторождения остается недостаточным. Зачастую назначение генетических исследований выполняется не врачами-генетиками и не по показаниям, не проводится квалифицированное медико-генетическое консультирование. Медико-генетическое обследование и консультирование должны быть проведены не на поздних этапах обследования пациентов, как «исключающие генетический фактор», а быть неотъемлемой частью комплексного клинического обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции.

В настоящее время использование геномных технологий только входит в практику обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции. Перспективы их широкого применения несомненны, особенно у пациентов с НФП, нарушениями развития органов половой системы, гипогонадизмом, нарушением гаметогенеза, тяжелыми формами бесплодия и привычным невынашиванием. Внедрение новых генетических знаний о природе генетически обусловленных нарушений репродукции позволит повысить эффективность диагностики, лечения, тактики решения проблем репродукции и профилактики генетических заболеваний. Учитывая высокую частоту генетических нарушений, особенно у мужчин с тяжелыми формами нарушений репродукции, всем пациентам с бесплодием необходимо рекомендовать медико-генетическое обследование и консультирование. Это позволяет вы-

являть генетические причины, точнее определять тактику и методы лечения/решения проблемы деторождения, оценить возможность получения гамет, пригодных для оплодотворения, оценить риск передачи генетических нарушений потомству, планировать мероприятия по их дородовой профилактике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Литература/References

- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM et al. Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96 (1): 55–97.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 369–84.
- 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. [WHO guidelines for the study and treatment of human ejaculate. Transl. from English N.P. Makarova, scientific ed. L.F. Kurilo. 5th ed. Moscow: Capital Print, 2012 (in Russian).]
- Андреева М.В., Хаят С.Ш., Сорокина Т.М. и др. Формы патозооспермии у мужчин с бесплодием в браке и/или с нарушениями репродуктивной системы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017; 18 (2): 33–8. [Andreeva M.V., Khaia S.Sh., Sorokina T.M. et al. Formy patozoospermii u muzhchin s besplodiem v brake i/ili s narusheniami reproduktivnoi sistemy. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2017; 18 (2): 33–8 (in Russian).]
- 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. [Chernykh V.B., Iamandi T.A., Safina N.Yu. Novye molekuliarnye tekhnologii v diagnostike geneticheskikh prichin muzhskogo besplodiia. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2017; 18 (1): 10–22 (in Russian).]
- Tuttelmann F, Simoni M et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLOS One* 2011; 6 (4): e19426.
- Соловова О.А., Черных В.Б. Гены несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019; 20 (2): 16–28. [Solovova O.A., Chernykh V.B. Geny nesindromal'nykh form azoospermii i oligozoospermii tiazhelei stepeni. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2019; 20 (2): 16–28 (in Russian).]
- Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б. и др. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018; 19 (2): 40–51. [Safina N.Yu., Iamandi T.A., Chernykh V.B. et al. Geneticheskie faktory muzhskogo besplodiia, ikh sochetaniia i spermiologicheskaiia kharakteristika muzhchin s narusheniem fertilitnosti. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2018; 19 (2): 40–51 (in Russian).]
- Olszewska M, Barciszewska MZ, Fraczek M et al. Global methylation status of sperm DNA in carriers of chromosome structural aberrations. *Asian J Androl* 2017; 19 (1): 117–24.
- McKinlay Gardner RJ, Amor DJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling (5 ed.). Oxford University Press, 2018.
- Черных В.Б. Гомосомные аномалии и CNV, и их диагностика. *Мед. генетика*. 2018; 17 (10): 8–14. [Chernykh V.B. Gonosomnye anomalii i CNV, i ikh diagnostika. *Med. genetika*. 2018; 17 (10): 8–14 (in Russian).]
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 123–34.
- Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3458–65.
- Wong EC, Ferguson KA, Chow V, Ma S. Sperm aneuploidy and meiotic sex chromosome configurations in an infertile XYY male. *Hum Reprod* 2007; 23 (2): 374–8.
- Maione L, Dwyer AA, Francou B et al. Genetics in endocrinology: Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligo-genism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol* 2018; 178 (3): R55–R80.
- Alkelai A, Olender T, Dode C et al. Next-generation sequencing of patients with congenital anosmia. *Eur J Hum Genet* 2017; 25 (12): 1377–87.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 547–64.
- Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFc-региона. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 15 (2): 48–57. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. et al. Kharakteristika sostoianiia spermatogeneza u muzhchin s besplodiem, imeiushchikh razlichnye tipy deletsii AZFc-regiona. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2014; 15 (2): 48–57 (in Russian).]
- Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. *Проблемы репродукции*. 2009; 15 (1): 10–5. [Chernykh V.B. AZF deletsii – chastaia geneticheskaiia prichina besplodiia u muzhchin: sovremennoe sostoiianie issledovaniia. *Problemy reproduksii*. 2009; 15 (1): 10–5 (in Russian).]
- Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8T-полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. *Генетика*. 2010; 46 (6): 844–52. [Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskrovainaiia T.S. et al. Chastota i spektr mutatsii i IVS8T-polimorfizma gena CFTR sredi rossiiskikh muzhchin s besplodiem. *Genetika*. 2010; 46 (6): 844–52 (in Russian).]
- Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018; 19 (2): 31–9. [Repina S.A., Krasovskii S.A., Rozhivanov R.V. et al. Andrologicheskoe obsledovanie patsientov s legochnoi i smeshannoi formami mukovistsidoza. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2018; 19 (2): 31–9 (in Russian).]
- Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019; 20 (1): 82–90. [Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F. et al. Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov spermiologicheskogo issledovaniia u patsientov s azoospermiei, vyzvannoi mukovistsidozom i sindromom vrozhdennoi dvustoronnei aplazii semiyavynosyashchikh protokov. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2019; 20 (1): 82–90 (in Russian).]
- Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (1): 26–37. [Repina S.A., Krasovskii S.A., Shmarina G.V. et al. Sostoianie reproduktivnoi sistemy i algoritm resheniia voprosa detorozhdeniia u muzhchin s mukovistsidozom. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019; 47 (1): 26–37 (in Russian).]
- Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифалин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 16 (3): 29–39. [Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifulin E.A., Kurilo L.F. Geneticheski obuslovlennye formy patozoospermii. Obzor literatury i rezul'taty issledovaniia. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2015; 16 (3): 29–39 (in Russian).]
- Coutton C, Escoffier J, Martinez G et al. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (4): 455–85.
- De Braekeleer M, Nguyen MH, Morel F, Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (4): 615–23.
- Ben Khelifa M, Zouari R, Harbuz R et al. A new AURKC mutation causing macrozoospermia: implications for human spermatogenesis and clinical diagnosis. *Mol Hum Reprod* 2011; 17 (12): 762–8.
- Ghédri H, Braham A, Viville S et al. Comparison of sperm morphology and nuclear sperm quality in SPATA16- and DPY19L2-mutated globozoospermic patients. *Andrologia* 2019; 51 (6): e13277.
- Tang S, Wang X, Li W et al. Biallelic mutations in CFAP43 and CFAP44 cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet* 2017; 100 (6): 854–64.
- Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2010; 4: 23–31. [Chernykh V.B. Gen mukovistsidoza i narushenie fertilitnosti u muzhchin. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2010; 4: 23–31 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Черных Вячеслав Борисович – д-р мед. наук, врач-генетик, зав. лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», доц. каф. молекулярной и клеточной генетики медико-биологического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chernykh@med-gen.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-5031>

Соловова Ольга Александровна – врач-генетик ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», аспирант ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>

Viacheslav B. Chernykh – D. Sci. (Med.), Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chernykh@med-gen.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-5031>

Olga A. Solovova – geneticist, Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Bochkov Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: