

УДК 616.69-008.6-575.181

М.К. АЛЧИНБАЕВ<sup>1,2</sup>, М.А. МАКАЖАНОВ<sup>1</sup>, И.Б. МАНСУРОВА<sup>1</sup>, Г.А. ИСПОСУНОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Научный Центр урологии им. Б.У. Джарбусынова, г. Алматы<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ (обзор литературы)



Алчинбаев М.К.

Мужское бесплодие является одной из важных проблем урологии и общественного здравоохранения. Более чем в 30% случаев стандартными диагностическими исследованиями не удается установить причину бесплодия. Основной причиной идиопатического бесплодия является генетические аномалии. Обзор литературы показал, что наиболее частой генетической аномалией, вызывающей мужское бесплодие, является микроделеции Y хромосомы – локусов AZF. Наиболее высокий процент выявления микроделеции Y хромосомы отмечается в странах Азии, Франции, наименьшие в Германии и Дании. В настоящее время генетические исследования пациентов с мужским бесплодием являются актуальными и перспективными.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, генетические факторы, азооспермия, AZF, Y хромосома.

**Б**есплодие определяется как невозможность зачать ребенка в течение одного года сексуальной активности без предохранения. Бесплодием страдает около 15% пар по всему миру, и практически в половине случаев бесплодие обусловлено мужским фактором [1, 2].

Мужское бесплодие (МБ) – проблема здравоохранения мирового масштаба. В восточных странах у 15% пар диагностируется МБ. В 50% случаев проблема заключалась или только в мужском факторе, или в комбинации с женскими факторами бесплодия. На мужскую фертильность влияют несколько факторов [3], в том числе гормональные нарушения, эректильная дисфункция, инфекции, антиспермальные антитела, воздействие химических агентов и радиации, рак яичка, варикоцеле, генетические факторы и прочие (табл. 1). Таким образом, МБ может быть определено как мультифакторальный синдром, включающий в себя различные условия и причины возникновения. Кроме того, на фертильность влияет образ жизни, экология [4, 5] и курение [6], оказывая влияние на гамето и эмбриогенез. У бесплодных мужчин без заболеваний (факторов риска) и нормальными параметрами спермы диагностируется «идиопатическое бесплодие».

Идиопатическое бесплодие чаще всего объясняется повреждающим действием свободных радикалов на ДНК сперматозоидов, а также наличием генетических аномалий.

В процесс сперматогенеза вовлечено около 10% генов. Генетические аномалии составляют 15-30% в структуре этиологии МБ, некоторые из них частично обратимы. Последствием молекулярных дефектов и генетических альтераций являются нарушение физиологических процессов – синтез гормонов, сперматогенеза и нарушение качества спермы [13]. В связи с этим широко развиты и внедрены вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), которые позволяют, на сегодняшний день, не только понять

Таблица 1 – Наиболее частые причины мужского бесплодия

Причина	Процент выявления	Исследования
Варикоцеле	37–40%	[7]
Эндокринные нарушения	>20%	[8]
Инфекции половых путей	8–35%	[9]
Нарушение функции яичек	9%	[10]
Генетические нарушения	15–30%	[1]
Антиспермальные антитела	8–19%	[11]
Идиопатическое бесплодие	15–25%	[12]

причину бесплодия, но и прогнозировать исход лечения бесплодных пар.

Хромосомные аномалии включают в себя как количественные, так и структурные хромосомные aberrации, которые являются достаточно большими (>4-5 Мб), чтобы различить под микроскопом. На их долю приходится около 5-10% случаев олигозооспермии и до 15-25% случаев необструктивной азооспермии. Тем не менее аутосомные структурные хромосомные аномалии являются главной причиной олигозооспермии [13, 14, 15].

Количественные aberrации. Ошибки количества хромосом – наиболее частая причина МБ. Частота обратно пропорциональна количеству сперматозоидов в эякуляте.

**47, XXY** – синдром Клайнфельтера – наиболее распространенная количественная хромосомная аномалия и наиболее частая причина азооспермии, выявляется в 11% случаев. Причиной азооспермии у мужчин с синдромом Клайнфельтера является дисгенезия семенных канальцев. Идентификация нормальной клеточной линии является крайне важным мероприятием, поскольку это свиде-

**Контакты:** Мансурова Инкар Булатовна, врач отделения андрологии НЦУ им. Б.У. Джарбусынова, г. Алматы. Тел. + 7 727 337-85-22, e-mail: inkara.mansurova@mail.ru

**Contacts:** Inkar Bulatovna Mansurov, doctor of separation of andrology Scientific Center of Urology n.a. B.U. Dzharbussynov, Almaty c. Ph. + 7 727 337-85-22, e-mail: inkara.mansurova@mail.ru

тельствует о наличии отдельных очагов сперматогенеза, и, таким образом, является хорошим прогностическим фактором для ВРТ [16]. Исследования хромосом спермы у мужчин с синдромом Клайнфельтера показали, что дополнительная хромосома устраняется во время сперматогенеза. Несмотря на то, что у большинства детей, рожденных от таких мужчин, нормальный набор хромосом, риск развития хромосомной аномалии остается высоким [17]. Частота анеуплоидии половой хромосомы варьирует от 1,5 до 7% в сперме Клайнфельтеровских мозаиков и до 2 до 45% [18] в сперме мужчин 47,XXY без мозаичного кариотипа.

**47, XX, мужчина.** Это нарушение встречается в 1 случае из 20000 мужчин. Во время мейоза происходит аномальная транслокация отцовской Y материи, в том числе области определения пола (ген SRY) в X-хромосому, что приводит к 46, XX хромосомному набору у мужчин. Наличие гена SRY вызывает дифференциацию яичек, но отсутствие сперматогенеза из-за отсутствия длинного плеча Y-хромосомы. Такие мужчины имеют нормальный рост и развитие, в том числе органов мочеполовой системы, однако у них часто выявляются гипоспадия и крипторхизм [19].

**Структурные аберрации. Транслокация.** Транслокация Робертсона встречается в 1:1000 случаев и наиболее распространенная структурная аномалия у бесплодных мужчин [20, 21]. Транслокация Робертсона происходит вследствие слияния длинных плеч 2 акроцентричных хромосом (D: 13,14,15 и G:21,22 и Y). Конденсированные короткие плечи хромосом в основном теряются, и, следовательно, носитель имеет хромосомный набор из 45 хромосом. Когда хромосомы группируются во время мейоза, могут возникать и тривалентные группы, и в результате гаметы могут быть или хромосомно-нормальными, или анеуплоидными с дополнительным или отсутствующим длинным плечом хромосомы.

Larysa Y с соавт. в своем исследовании 9 мужчин с транслокацией Робертсона выявили, что частота спермы с альтернативной сегрегацией и нормальным хромосомным набором составляет от 68 до 94,4% (в среднем 79,2±8,4). Сегрегация была обнаружена в 17,9±7,3% сперматозоидов (5,6% до 29%) [22].

**Реципрокная транслокация.** Реципрокная транслокация происходит при обмене генетическим материалом между негомогенными хромосомами. Эта патология встречается у 1,17% бесплодных мужчин [23]. Во время мейоза 4 хромосомы группируются и разделяются, в результате выявляется высокая частота нестабильных хромосом по сравнению с транслокацией Робертсона.

Риск мейотических нарушений в основном определяется характером вовлеченных хромосом и точкой их поражения.

Большинство таких нарушений приводит к гибели плода. Средняя частота выявления транслокаций в пренатальной диагностике составляет 12% [24].

**Инверсии.** Это симметричные структурные перестройки хромосом выявляются в 10-15% случаев в пренатальной диагностике [25] и в 0,1% у бесплодных мужчин [23]. Инверсией называют поворот участка хромосомы на 180°. При инверсиях не происходит потери генетического материала, поэтому инверсии, как правило, не влияют на фенотип носителя. Однако, если у гетерозигот по инверсиям (то есть у организма, несущего как нормальную хромосому, так и хромосому с инверсией) в процессе гаметогенеза при мейозе происходит кроссинговер в пределах инвертированного участка, то существует вероятность формирования аномальных хромосом, что в свою очередь может привести к частичной элиминации половых клеток, а также формированию гамет с несбалансированным генетическим материалом.

Инверсии могут быть парацентрическими (перелом происходит в пределах одного плеча хромосомы, без вовлечения центромеры) и перичентрическими (включается центромера, происходит перестройка и на коротком, и на длинном плечах хромосомы).

Гонадный мозаицизм диагностируется у мужчин с нормальным кариотипом, однако с аномальными половыми клетками. Они выявляются только при биопсии яичка. Исследования показывают, что гонадный мозаицизм выявляется у 1-17% бесплодных мужчин [26]. Кроме того, исследования показывают, что наличие хромосомных аномалий у родителей значительно увеличивает риск развития гонадного мозаицизма у детей. Существует также предположение, что аномалии центросомы возникают при хирургически забранной спермы, что в дальнейшем способствует нарушениям митоза и возникновению мозаицизма у детей [27].

**Гены, ассоциированные с бесплодием. Y хромосома.** Y хромосома – одна из маленьких человеческих хромосом (60 Мб) и весьма полиморфна по всей длине. На сегодня известно около 156 единиц транскрипции, 78 генов, кодирующих белки, и 27 белков (9 на Yr и 18 на Yq), закодированных на этой хромосоме.

Y хромосома разделена на 7 делеционных интервалов, ответственные участки за сперматогенез – 5 и 6 интервалы. Длина эухроматиновой ДНК последовательности составляет 23 Мб, включая 8 Мб короткого плеча и 14,5 Мб длинного плеча (рис. 1). Существуют 3 класса эухроматинной последовательности:

1. Которые были транспонированы с X хромосомы в процессе эволюции Y хромосомы (X-транспонированные).

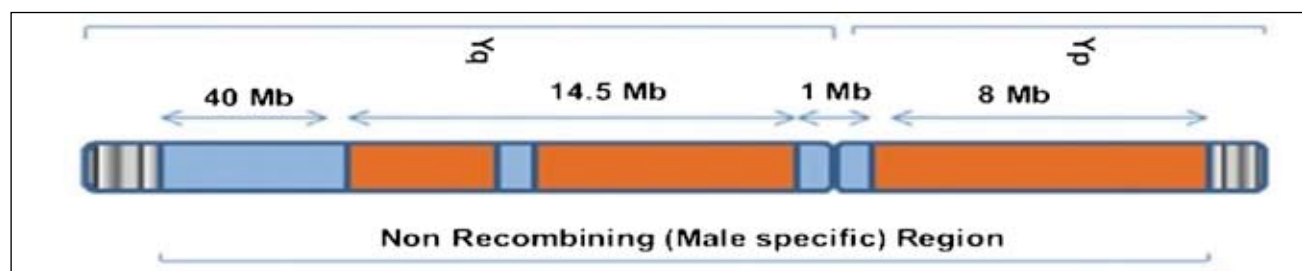


Рисунок 1 – Строение Y хромосомы

2. Сходные с последовательной информацией на X хромосоме (X-дегенеративные).

3. Повторяющиеся блоки на протяжении проксимального короткого плеча и длинного плеча Y хромосомы (ампликоны).

X-транспонированные участки на сегодня недостаточно изучены, выявлены гены, кодирующие два вида белка. X-дегенеративные сегменты в целом составляют 8,5 Мб и усеяны уникальными некопируемыми генами или псевдогенами, которые в основном экспрессируются повсеместно (т.е. проявляются в различных органах в организме и не ограничиваются специфичной тканью или органом). Ген SRY, отвечающий за дифференциацию пола, находится именно на этом участке. SRY отвечает за выработку факторов транскрипции генов, отвечающих за половую дифференциацию мужчин. Эти гены в участке AZFa также находятся в X-дегенеративном сегменте. Самым сложным участком Y хромосомы являются уникальные ампликонические участки длиной около 10,5 Мб [28].

Ампликоны – это блок схожих нуклеотидных последовательностей, которые находятся в седьмом сегменте и встречаются в обоих плечах хромосомы. Ампликоны содержат в себе самое большое количество генов хромосомы, которые кодируют (экспрессируют) исключительно работу и структуру яичек и сексуальное поведение. Такие гены, как AZFb и AZFc, также локализованы в ампликонах. Совокупность ампликонов формирует 8 палиндромов. Палиндром – это последовательность ДНК, содержащая различные ампликоны, является тандемным инвертированным повтором хромосомы. Палиндромы играют важную роль в обеспечении процессов терминации транскрипции. Большинство известных генов, отсутствующие у бесплодных мужчин, находятся в палиндромных участках Yq [28, 29].

**Микроделеции Y хромосомы.** Микроделеции длинного плеча Y хромосомы – одни из наиболее распространенных генетических нарушений, выявляемых у бесплодных мужчин. Tierolo and Zuffardi еще в 1976 году предположили взаимосвязь мужского бесплодия с микроделацией Y хромосомы [30]. Микроделеция Y хромосомы встречается у 13% мужчин с азооспермией, от 1-7% мужчин с тяжелой олигозооспермией (объем спермы 0,5 млн/мл). Эти делеции, как правило, выявляются в 5 и 6 сегментах Y хромосомы. Нарушения в этих сегментах объединяют в общий фактор азооспермии (AZF). В AZF регионе находятся шесть генов, специфично кодирующих работу яичек. AZF регион состоит из 3 непересекающихся регионов, обозначаемых как AZFa, AZFb и AZFc.

**Участок AZFa** составляет 400-600 кб и находится в проксимальном участке делеции 5 интервала. В AZFa выделяют два протеина, кодирующие гены USP9Y и DBY. Делеции участка AZFa характеризуются Сертоли-клеточным синдромом, тип 1. При биопсии яичек обнаруживают умеренное уменьшение размеров извитых канальцев семенников и отсутствие зародышевых клеток. Семенные канальцы выстланы только клетками Сертоли. В эякуляте таких больных сперматозоиды не обнаруживаются [31].

**Размер участка AZFb** составляет около 1-3 Мб ДНК и находится в проксимальном участке делеции 5 интервала до проксимального конца делеции 6 интервала (субинтервал 50–6B). На участке расположен ряд генов в X-дегенеративных участках эухроматина и амплико-

нических участках. Среди них гены семейства RBMY, кодирующие белки для построения специфичного для яичек РНК. Гены указанного участка кодируют специфично зародышевые клетки и первичные сперматоциты. Делеции участка AZFb приводят к нарушению мейоза и проявляются нарушениями первичного сперматогенеза.

**Участок AZFc** составляет 3,5 Мб эухроматина и располагается на субинтервале 6С-6Е [30], на дистальной части делеции 6 интервала. Делеции участка AZFc являются наиболее распространенной патологией среди мужчин с идиопатической олигозооспермией или азооспермией. Среди множества генов в участке выделяют отдельно семейство генов DAZ (Deletion in Azoospermia Factor). Делеция любого гена из семейства DAZ может проявляться различными клиническими симптомами. Делеции копий DAZ2, DAZ3 и DAZ4 обнаруживаются у всех мужчин, в том числе и фертильных [28]. Тогда как делеция генов DAZ1/DAZ2 выявляется только у бесплодных мужчин. Делеция участка AZFc проявляется различными нарушениями сперматогенеза.

У некоторых мужчин встречаются парциальные делеции двух участков AZF. Частота сочетанных делеций и патомеханизм их возникновения не изучены до сих пор. De Llanos с соавторами в своем исследовании сообщали о парциальной делеции протяженностью 1,6 Мб, которая была обозначена “gr/gr” делецией. Это специфическая делеция патогномична для бесплодных мужчин с нарушениями сперматогенеза [32].

Клинические признаки делеции участка AZF проявляются нарушениями сперматогенеза в биоптатах яичка. Большие дефекты или крупные делеции приводят к азооспермии и плохому прогнозу при ВРТ. В случаях делеций AZFc участка имеются различные проявления, и в некоторых случаях получить сперматозоид при биопсии считается возможным. Такие пары являются хорошими кандидатами для ВРТ, однако при проведении процедуры есть вероятность ятрогенной трансмиссии делеции Yq потомству, о чем должны быть предупреждены семейные пары [33].

С внедрением современных генетических технологий в нескольких странах были проведены исследования по выявлению генетической причины МБ. Rui-XueWang с соавт., 2010, обследовали 305 бесплодных мужчин, проживающих в Северо-Восточном Китае, у 28 (9,2%) из них была выявлена делеция AZF, у 26 (8,5%) – хромосомные аномалии. Из делеций AZF наиболее часто выявлялась патология AZFc участка [34]. Частота патологии AZF также составила 8% у иранцев [35], 7,6% у жителей Индии [36]. В странах Европы процент выявляемости микроделеций Y хромосомы составляет 3,3 (Испания) [37] и 3,7% (Италия) [38]. Наименьший процент выявления делеций AZF был обнаружен в Германии и Дании [39], тогда как во Франции [40] частота генетической аномалии была выявлена в 13,7%, Румынии – 10% [41]. В Австралии частота выявления делеций AZF была выявлена в 2,2 – 2,5% случаев [42].

**Мутации аутосомных генов** также могут быть причиной бесплодия. Некоторые аутосомные гены, такие как акрозин, VAX, BCL16, ATM, HSP70.2, RAD6B, MDHC7 и др., играют важную роль в развитии гонадных клеток, сперматогенезе. Например, мутации гена CFTR 7-й хромосомы приводят к обструктивной азооспермии и выявляются в 60-90% случаев с врожденным отсутствием семявыносящих протоков [43]. Ген, расположенный на 2 хромосоме,

кодирует рецепторы фолликулостимулирующего гормона. И хотя нет доказательств, что нарушение регуляции ФСГ имеет значение при мужском бесплодии, несколько исследований выявили корреляционную связь с мутацией гена ФСГ и аномальным сперматогенезом [44].

Гены, кодирующие выделение стероида 5-альфа редуктазы (которая конвертирует тестостерон в дигидротестостерон), SRD5A1 и SRD5A2 располагаются на второй хромосоме, их мутация приводит к нарушению созревания сперматозоидов, а также могут вызвать нарушение созревания первичных половых признаков и псевдогермафродитизм. Миссенс-мутация в гене SRD5A2 снижает активность 5-альфа редуктазы [45]. Опушение яичек в мошонку тоже контролируется несколькими генами – INSL3, LGR8, HOXA10, HOXA11 и ARID5B. Примерно у 5% мужчин с крипторхизмом выявляются мутации в указанных генах [46].

**Гены X хромосомы.** Несмотря на то, что решающую роль в регуляции фертильности у мужчин играют гены Y хромосомы, некоторые гены на X хромосоме тоже могут оказывать влияние на фертильность.

Синдром нечувствительности к андрогенам (androgen in sensitivity syndrome), как правило, характеризуется признаками феминизации наружных половых органов при рождении, аномалией развития вторичных половых признаков в период полового созревания и бесплодием у лиц с 46, XY кариотипом [47]. Клиника синдрома проявляется по трем фенотипам: полный синдром с развитием женских половых органов, парциальный синдром – развитие и мужских, и

женских половых признаков, и умеренный синдром с развитием типичных мужских половых признаков. Синдром наследуется с X хромосомой по рецессивному типу. Мужчины с этим синдромом бесплодны. Женщины-носители гена в 50% случаев передают мутированный ген потомству.

Ген USP26 находится на длинном плече X хромосомы и контролирует ранние стадии сперматогенеза. Он отвечает за удаление гистона в процессе протаминации. Повышение уровня гистона в ДНК сперме после полной дифференциации связано с повышенной частотой повреждения ДНК спермы. TAF7L также расположен на X хромосоме, контролирует процесс созревания сперматогоний до сперматоцитов и сперматид [48]. Развитие синдрома Каллмана (одна из форм идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма) контролируется геном KAL1, расположенным на коротком плече X хромосомы. Делеция гена выявляется в 30-70% у пациентов с синдромом Каллмана [49].

#### Выводы

МБ регулируется большим количеством генов, которые регулируют процессы созревания и дифференциации мужских половых признаков, процесса сперматогенеза. В таблице 2 указаны основные генетические нарушения, вызывающие мужское бесплодие.

Современные генетические исследования позволили определять и выявлять причины идиопатического бесплодия. Современные технологии в генетике, протеомике и эмбриологии позволяют не только диагностировать хромосомный дефект, но и прогнозировать успех ВРТ [50].

Таблица 2 – Частота и клинические проявления наиболее распространенных генетических аномалий

Генетическая аномалия	Проявление	Частота (%)
Хромосомные aberrации	Азооспермия, нормоспермия	2-10%
Количественные нарушения		
Синдром Клайнфельтера	Азооспермия, тяжелая олигозооспермия	5-10% азооспермии, 2-5% олигозооспермия
Другие патологии	Азооспермия, нормоспермия	0,1-0,2%
Структурные аномалии		
Транслокация Робертсона	Азооспермия, тяжелая олигозооспермия	0,5-1%
Реципрокная транслокация	Азооспермия, тяжелая олигозооспермия	0,5-1%
Делеция Y хромосомы и микроделеции	Азооспермия, тяжелая олигозооспермия	5-10%
AZFa	Сертоли-клеточный синдром	0,5-1%
AZFb	Азооспермия, отсутствие сперматогенеза	0,5-1%
AZFc	Азооспермия, тяжелая олигозооспермия	3-7%
AZFb,c	Отсутствие сперматогенеза	0,5-1%
Парциальная делеция AZFc	Азооспермия, нормозооспермия	3-5%
Генетические мутации		
CFTR	Обструктивная азооспермия	4-5%
AR	Азооспермия, олигозооспермия	2-3%
KAL-1	Гипогонадотропный гипогонадизм	5%
INSL3-LGR8	Крипторхизм	4-5%



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Vogt PH. Molecular genetic of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives // *Curr Pharm Des.* – 2004. – N 10. – P. 1–29
- 2 Ji G, Long Y, Zhou Y, Huang C, Gu A, Wang X. Common variants in mismatch repair genes associated with increased risk of sperm DNA damage and male infertility // *BMC Med.* – 2012. – N 10. – P. 1–10
- 3 Varghese AC, du Plessis SS, Agarwal A. Male gamete survival at stake: causes and solutions // *Reprod Bio Med Online.* – 2008. – N 17. – P. 866–880.
- 4 Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium // *Hum Reprod.* – 2000. – N 6. – P. 107–121
- 5 Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility // *Br Med Bull.* – 2000. – N 56. – P. 630–642
- 6 Hosseinzadeh Colagar A, Jorsaraee GA, Tahmasbpour ME. Cigarette smoking and the risk of male infertility // *Pakistan Biol Sci.* – 2007. – Vol. 10(21). – P. 3870–3874
- 7 Agarwal A. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis // *ReprodBioMed Online.* – 2006. – N 12. – P. 630–633
- 8 Vaidya D. The hormonal assessment of the infertile male // *A Publication of the Hope Infertility Clinic.* – 2006
- 9 Askienazy-Elbhar M. Male genital tract infection: the point of view of the bacteriologist // *GynecolObstet Fertil.* – 2005. – Vol. 33(9). – P. 691–7
- 10 Peterson CM. Human reproduction: clinical, pathologic and pharmacologic correlations // *Human Reproduction.* – 2006
- 11 Collins JA, Burrows EA, Yeo J, Young Lai EV. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples // *Hum Reprod.* – 1993. – N 8. – P. 592–598
- 12 Ambasudhan R, Singh K, Agarwal JK, Singh SK, Khanna A, Sah RK, Singh I, Raman R. Idiopathic cases of male infertility from a region in India show low incidence of Y-chromosome microdeletions // *J Biosci.* – 2003. – N 28. – P. 605–612
- 13 Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic survey of 1,007 males // *Urol Int.* – 1997. – N 58. – P. 166–76
- 14 Dada R, Kumar R, Shamsi MB, Tanwar M, Pathak D, Venkatesh S, et al. Genetic screening in couples experiencing recurrent assisted procreation failure // *Ind J Biochem Biophys.* – 2008. – N 45. – P. 116–120
- 15 Dada R, Kumar R, Shamsi MB, Kumar R, Kucheria K, Sharma RK, et al. Higher frequency of Yqmicrodeletions in sperm DNA as compared to DNA isolated from blood // *Asian J Androl.* – 2007. – N 9. – P. 720–722
- 16 Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility // *Hum Reprod Update.* – 2008. – N 14. – P. 379–390
- 17 Selice R, Di Mambro A, Garolla A, Ficarra V, Iafrate M, Ferlin A, et al. Spermatogenesis in Klinefelter syndrome // *J Endocrinol Invest.* – 2010. – N 33. – P. 789–93
- 18 Rives N, Joly G, Machy A, Siméon N, Leclerc P, Macé B. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype // *Mol Hum Reprod.* – 2000. – N 6. – P. 107–112
- 19 Dada R, Ahmed ME, Talwar R, Kucheria K. Clinical and Genetic study in a XX (SRY negative) male // *Int J Med.* – 2002
- 20 Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants: incidence of chromosomal abnormalities // *Clin Genet.* – 1975. – N 8. – P. 223–43
- 21 Kumar R, Shamsi MB, Gaznavi MI, Jena M, Kucheria K, Kumar R, et al. Structural chromosomal anomalies and their association with reproductive failure // *ObstetGynecol Today.* – 2007. – N 12. – P. 152–154
- 22 Pylyp, L.Y., Zukin, V.D., & Bilko, N.M. Chromosomal segregation in sperm of Robertsonian translocation carriers // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – 2013. – Vol. 30(9). – P. 1141–1145
- 23 Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders // *GynecolObstet Invest.* – 2008. – N 66. – P. 237–240
- 24 Boué A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses // *PrenatDiagn.* – 1984. – N 4. – P. 45–67
- 25 Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories // *Am J Med Genet.* – 1989. – N 31. – P. 14–53
- 26 Hendry WF, Polani PE, Pugh RC, Sommerville IF, Wallace DM. 200 infertile males: correlation of chromosome, histological, endocrine and clinical studies // *Br J Urol.* – 1976. – N 47. – P. 899–908
- 27 Silber S, Escudero T, Lenahan K, Abdelhadi I, Kilani Z, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction // *FertilSteril.* – 2003. – N 79. – P. 30–38
- 28 Navarro-Costa P, Gonçalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility // *Hum Reprod Update.* – 2010. – N 16. – P. 525–542
- 29 Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // *Nature.* – 2003. – N 423. – P. 825–837
- 30 Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm // *Hum Genet.* – 1976. – N 34. – P. 119–124
- 31 Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11 // *Hum Mol Genet.* – 1996. – N 5. – P. 933–943
- 32 de Llanos M, Ballescà JL, Gázquez C, Margarit E, Oliva R. High frequency of gr/gr chromosome Y deletions in consecutive oligospermic ICSI candidates // *Hum Reprod.* – 2005. – N 2. – P. 216–220
- 33 Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Semen cryopreservation in men with AZFc microdeletion // *Clin Genet.* – 2003. – N 64. – P. 74–75
- 34 Wang R-X, Fu C, Yang Y-P, et al. Male infertility in China: laboratory finding for AZF microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile men from Northeastern China // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – 2010. – Vol. 27(7). – P. 391–396
- 35 Zaimy MA, Kalantar SM, Sheikha MH, et al. The frequency of Yqmicrodeletion in azoospermic and oligospermic Iranian infertile men // *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* – 2013. – Vol. 11(6). – P. 453–458
- 36 Ambulkar PS, Sigh R, Reddy M, et al. Genetic Risk

of Azoospermia Factor (AZF) Microdeletions in Idiopathic Cases of Azoospermia and Oligozoospermia in Central Indian Population // Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR. – 2014. – Vol. 8(3). – P. 88-91

37 Lo Giacco D, Chianese C, Sánchez-Curbelo J, et al. Clinical relevance of Y-linked CNV screening in male infertility: new insights based on the 8-year experience of a diagnostic genetic laboratory // European Journal of Human Genetics. – 2014. – Vol. 22 (6). – P. 754-761

38 Giachini C, Laface I, Guarducci E, Balercia G, Forti G, Krausz C. Partial AZF deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population // Hum Genet. – 2008. – N 124. – P. 399–410

39 Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience // Reprod Biomed Online. – 2008. – N 16. – P. 289–303

40 Krausz C, Quintana-Murci L, Barboux S, et al. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility // J Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – N 84. – P. 3606–3612

41 Raicu F, Popa L, Apostol P, et al. Screening for microdeletions in human Y chromosome–AZF candidate genes and male infertility // J Cell Mol Med. – 2003. – N 7. – P. 43–48

42 Lynch M, Cram DS, Reilly A, O'bryan MK, Baker HW, de Kretser DM, McLachlan RI. The Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with male infertility // Mol Hum Reprod. – 2005. – N 11. – P. 507–512

43 Sharma N, Singh M, Acharya N, Singh SK, Thapa BR, Kaur G, et al. Implication of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in infertile family members of Indian CF patients // Biochem Genet. – 2008. – N 46. – P. 847–856

44 Kuijper EA, Blankenstein MA, Lutikhof LJ, Roek SJ, Overbeek A, Hompes PG, et al. Frequency distribution of polymorphisms in the FSH receptor gene in infertility patients of different ethnicity // Reprod Biomed Online. – 2010. – N 20. – P. 588–593

45 Peters M, Saare M, Kaart T, Haller-Kikkatalo K, Lend AK, Punab M, et al. Analysis of Polymorphisms in the SRD5A2 Gene and Semen Parameters in Estonian Men // J Androl. – 2009. – N 31. – P. 372–378

46 Kojima Y, Mizuno K, Kohri K, Hayashi Y. Advances in molecular genetics of cryptorchidism // Urology. – 2009. – N 74. – P. 571–578

47 Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations // ClinEndocrinol (Oxf). – 2006. – N 65. – P. 606–610

48 Cheng Y, Buffone MG, Kouadio M, Goodheart M, Page

DC, Gerton GL, et al. Abnormal sperm in mice lacking the Taf71 gene // Mol Cell Biol. – 2007. – N 27. – P. 2582–2589

49 Suzuki E, Izumi Y, Chiba Y, Horikawa R, Matsubara Y, Tanaka M, Ogata T, Fukami M, Naiki Y. Loss-of-Function SOX10 Mutation in a Patient with Kallmann Syndrome, Hearing Loss, and Iris Hypopigmentation // Horm Res Paediatr. – 2015. – N 84. – P. 212–216

50 Shamsi MB, Kumar K, Dada R. Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility // Indian Journal of Urology // IJU // Journal of the Urological Society of India. – 2011. – Vol. 27(1). – P. 110-120

#### ТҰЖЫРЫМ

**М.К. АЛШЫНБАЕВ<sup>1,2</sup>, М.А. МАҚАЖАНОВ<sup>1</sup>,  
И.Б. МАНСУРОВА<sup>1</sup>, Г.А. ИСПОСУНОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Академик Б.О. Жарбосынов атындағы Урология ғылыми орталығы, Алматы қ.,

<sup>2</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

#### **ЕРЛЕР БЕДЕУЛІГІНІҢ ПАЙДА БОЛУЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫ (әдебиеттерге шолу)**

Ерлер бедеулігі урология және қоғамдық денсаулық сақтау саласының ең басты мәселелерінің бірі болып табылады. 30 %-дан көп жағдайда стандартты диагностикалық зерттеулер бедеуліктің себебін анықтай алмайды. Идиопатикалық бедеуліктің негізгі себептерінің бірі – гендік аномалия. Әдебиеттік шолу бойынша ерлер бедеулігін шақыратын ең жиі генетикалық аномалия ол – Y хромосоманың AZF локусының микроделециясы екенін көрсетті. Y хромосоманың микроделециясының анықталуының жоғарғы пайыздық көрсеткіші Азия елдерінде, Францияда, төменгі көрсеткіш Германия мен Дания елдерінде байқалады. Қазіргі кезде ерлер бедеулігімен ауыратын науқастарды генетикалық зерттеу өзекті мәселе болып табылады

**Негізгі сөздер:** ерлер бедеулігі, генетикалық фактор, азооспермия, AZF, Y хромосома.

#### SUMMARY

**M.K. ALCHINBAYEV<sup>1,2</sup>, M.A. MAKAZHANOV<sup>1</sup>,  
I.B. MANSUROVA<sup>1</sup>, G.A. ISPOSUNOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Center of urology n.a. B.U. Dzharbussynov, Almaty c.,

<sup>2</sup>Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

#### **GENETIC FACTORS OF MALE INFERTILITY (literature review)**

Male infertility is one of the important problems of urology and public health. More than in 30% cases the standard diagnostics can not establish a cause of infertility. The main cause of idiopathic infertility is a genetic anomaly. A literature review showed that the most common genetic abnormality that causes male infertility is a microdeletion of Y chromosome – AZF locus. The highest rate of microdeletions of the Y chromosome is detected in Asia, France and lowest in Germany and Denmark. Currently, genetic studies of patients with male infertility are relevant and promising

**Key words:** male infertility, genetic factors, azoospermia, AZF, Y chromosome.

Для ссылки: Алчинбаев М.К., Макажанов М.А., Мансурова И.Б., Испосунова Г.А. Генетические факторы развития мужского бесплодия (обзор литературы) // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No10 (160). – P. 44-49

Статья поступила в редакцию 05.10.2015 г.

Статья принята в печать 19.10.2015 г.