

DOI: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-25-36>

Генетические и сперматологические аспекты синдрома ацефалических сперматозоидов

С.Ш. Хаят¹, Е.Е. Брагина^{1,2}, Л.Ф. Курило¹, В.Б. Черных¹¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;²Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40**Контакты:** Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

Синдром ацефалических сперматозоидов является генетически обусловленной формой первичного мужского бесплодия, связанного с тератозооспермией вследствие нарушенного аппарата сопряжения головки–жгутик, и характеризуется наличием в эякуляте сперматозоидов без головки (ацефалических). Морфологические изменения сперматозоида при данном синдроме описаны у человека, однако этиология и патогенез синдрома недостаточно изучены.

В последние годы благодаря прогрессу в технологии секвенирования и развитию высокотехнологичных методов исследования генома, протеома и других омиксных технологий стало возможным выявление множества генетических причин нарушений сперматогенеза и развития мужского бесплодия, а также лучшее понимание их механизмов. В статье представлен краткий обзор генов, связанных с синдромом ацефалических сперматозоидов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, генные варианты, тератозооспермия, синдром ацефалических сперматозоидов, мужские половые клетки

Для цитирования: Хаят С.Ш., Брагина Е.Е., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Генетические и сперматологические аспекты синдрома ацефалических сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):25–36. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-25-36>

Genetic and spermatological aspects of acephalic sperm syndrome

S.Sh. Khayat¹, E.E. Bragina^{1,2}, L.F. Kurilo¹, V.B. Chernykh¹¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;²A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskiye gory, Moscow 119992, Russia**Contacts:** Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

Acephalic sperm syndrome is a genetically determined form of primary male infertility associated with teratozoospermia due to a disrupted head-tail coupling apparatus. Acephalic spermatozoa syndrome is characterized by high proportion of headless (acephalic) spermatozoa in the ejaculate. Sperm morphological changes in this syndrome were characterized, however, the etiology and pathogenesis of this syndrome have not been under evaluated. In recent years, with the progress in sequencing technology and other high-performance methods of genome, proteome and other omics technologies, it has become possible to identify many genetic causes of disorders of spermatogenesis and male infertility, as well as a better understanding of their mechanisms. This article provides a brief overview of the genes associated with acephalic sperm syndrome.

Keywords: male infertility, gene variants, teratozoospermia, acephalic spermatozoa syndrome, male germ cells

For citation: Khayat S.Sh., Bragina E.E., Kurilo L.F., Chernykh V.B. Genetic and spermatological aspects of acephalic sperm syndrome. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):25–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-25-36>

Введение

Мужское бесплодие — заболевание, или патологическое состояние, которое в большинстве случаев является мультифакторным, т. е. возникает в результате совокупности негативных воздействий на репродуктивную систему и фертильность мужчины. В настоящее время вклад мужского фактора в этиологию нарушения репродукции оценивают как не менее половины всех случаев бесплодия в браке. Причинами мужского бесплодия и факторами нарушения мужской фертильности могут быть анатомические дефекты и пороки развития органов мужской репродуктивной системы, инфекционные, лучевые, токсические поражения, генетические, эндокринные, иммунологические и иные нарушения. Мужское бесплодие может быть вызвано как нарушением развития половых органов и/или проходимости половых путей, так и поражением сперматогенеза, снижением функциональных характеристик сперматозоидов [1].

В большинстве случаев мужское бесплодие и снижение фертильности связаны с нарушением сперматогенеза, ухудшением количественных показателей и/или функциональных характеристик сперматозоидов. Сперматогенез — сложный многоэтапный процесс деления и созревания мужских половых клеток, который протекает под контролем множества генов, экспрессирующихся в дифференцирующихся половых клетках, соматических клетках тестикул, в частности в клетках Сертоли и Лейдига, а также в других органах гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и регулируется рядом гормонов, цитокинов, рецепторов и факторов роста [2, 3]. Сложность и многочисленность биологических процессов, необходимых для морфологических и генетических изменений мужских половых клеток в ходе сперматогенеза, обуславливают большое количество различных факторов, способных оказывать негативное влияние на количество, морфологию, функции и наследственный материал сперматозоидов.

В последние годы специалисты уделяют все большее внимание изучению генетического фактора в развитии мужского бесплодия. Интенсивное внедрение методов молекулярной биологии и генетики в изучение генома человека позволило получить важную информацию о различных генетических причинах (численных и структурных хромосомных аномалиях, патогенных вариантах нуклеотидной последовательности), приводящих к мужскому бесплодию, нарушению сперматогенеза, а также эпигенетических факторах, влияющих на мужскую фертильность [4, 5].

Основной (базисный) метод оценки мужской фертильности — стандартное спермиологическое исследование, результатом которого является спермограмма [6].

Метод количественного электронно-микроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС) относят к дополнительным спермиологическим методам. Он позволяет более детально оценить состояние морфологии мужских гамет, выявить ультраструктурные дефекты сперматозоидов (акросомы, компактизации хроматина, жгутика и его компонентов, состояния и функционирования митохондрий, центриолей и др.). С помощью ЭМИС возможно диагностировать различные формы мужского бесплодия, связанные с астено-/тератозооспермией, в том числе выполнять дифференциальную диагностику некоторых генетически обусловленных форм мужского бесплодия [7].

В образцах эякулята у 1–2 % мужчин с бесплодием обнаруживают специфическое изменение морфологии сперматозоидов, которое выявляют во всех или в большинстве гамет. Мономорфная (гомогенная) и синдромальные формы тератозооспермии составляют группу редких нарушений мужской фертильности, связанных со специфичной патозооспермией. При данных формах мужского бесплодия все или почти все сперматозоиды имеют характерный фенотип — специфическую аномалию, вследствие которой мужские гаметы нефункциональны для оплодотворения естественным путем, а при некоторых формах — и при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), в том числе методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI, ИКСИ). Эти варианты морфологической атипии мужских гамет являются синдромными формами астено-/тератозооспермии, которые характеризуются первичным мужским бесплодием. При этом у пациентов с одинаковыми синдромными формами астено-/тератозооспермии аномальный фенотип сперматозоидов сходен и не меняется со временем, и данная форма патозооспермии не поддается лечению [8].

Синдром ацефалических сперматозоидов

Синдром ацефалических сперматозоидов (САС) (OMIM: 617187)¹ является одной из наиболее тяжелых форм нарушений спермиогенеза, характеризующейся преобладанием в эякуляте сперматозоидов без головки, а также наличием единичных головок без жгутика и единичных интактных сперматозоидов. При САС наблюдается специфичная ультраструктурная аномалия мужских гамет — отсутствие имплантационной ямки и базальной пластинки между головкой и жгутиком сперматозоида [8]. Данная форма морфологической атипии мужских гамет связана с аномальной структурой аппарата сопряжения головка–жгутик сперматозоида (head-tail coupling apparatus, НТСА).

¹OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) — база данных генов и наследственных заболеваний и признаков у человека.

Эпидемиологических исследований распространенности САС в общей популяции и у мужчин с нарушением фертильности не проведено, поэтому его распространенность неизвестна. На основании выявленных случаев ацефалических сперматозоидов предполагают, что частота синдрома может составлять <0,1 % мужчин с бесплодием [9].

Впервые ацефалические сперматозоиды были описаны L.J. Zaneveld и K.L. Polakoski в 1977 г. как синдром булавочной головки сперматозоидов [10], поскольку при светооптической микроскопии эта морфологическая аномалия мужских гамет характеризуется как тотальная тератозооспермия с одинаковой формой атипии – подвижные сперматозоиды и почти все с «микроголовками», за которые ошибочно принимали цитоплазматические капли [11, 12]. В более ранних исследованиях сообщали о единичных случаях обнаружения у пациентов «безголовых жгутиков» в сперме, которые были идентифицированы как «декапитированные сперматозоиды» [13, 14]. В последующих публикациях, посвященных этой патологии, в том числе с описанием семейных случаев, для морфологических дефектов НТСА сперматозоидов был введен термин «ацефалические сперматозоиды» [15, 16].

Электронно-микроскопическое исследование ацефалических сперматозоидов

Благодаря электронно-микроскопическим исследованиям мужских гамет были описаны ультраструктурные аномалии сперматозоидов с ломкостью НТСА [14, 15, 17]. НТСА сперматозоида соединяет головку и жгутик (рис. 1, 2). Базальное тельце жгутика является

высококонсервативным элементом цитоскелета ресничек и жгутиков эукариотических животных клеток. Оно состоит из двух перпендикулярно расположенных центриолей – проксимальной и дистальной [18]. Центриоль – обязательный компонент эукариотических животных клеток, представляющий собой цилиндрическую структуру, состоящую из 9 симметрично ориентированных триплетов микротрубочек, и необходимый для формирования веретена деления при митозе [19]. Согласно современным данным, в эякулированных сперматозоидах проксимальная центриоль остается интактной, а дистальная центриоль – функциональной, но морфологически нетипичной, входя в состав аксонемы жгутика [20, 21]. При оплодотворении проксимальная центриоль попадает в яйцеклетку и участвует в формировании веретена деления, что необходимо для инициации делений дробления у эмбриона [7, 22, 23]. Основной функцией centrosom является организация сети микротрубочек, которая формируется в ооците и необходима для ранних этапов развития эмбриона [8]. Структура centrosom (центриоль и сопутствующие перицентриолярные белки) восстанавливается в зиготе, формируя спермальную звезду и создавая веретено первого митотического деления. Поэтому аномалии centrosom описаны как одна из причин неудач ЭКО и аномального развития эмбрионов [24–26].

По результатам ЭМИС при САС обнаружены различные морфологические дефекты в мужских гаметах. В 2020 г. H. Nie и соавт. предложили классификацию ацефалических сперматозоидов, основанную на локализации точки разрыва в НТСА, и выделили 3 типа ацефалических сперматозоидов [27]:

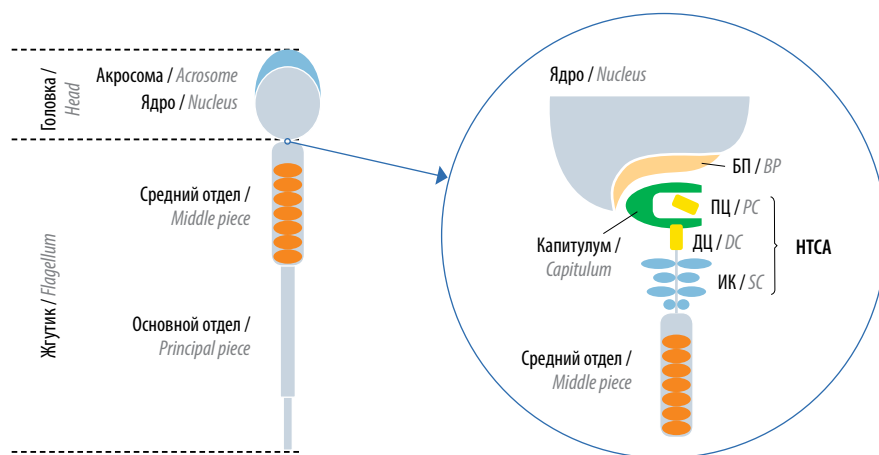


Рис. 1. Строение аппарата сопряжения головка–жгутик (НТСА). БП – базальная пластина; ПЦ – проксимальная центриоль; ДЦ – дистальная центриоль; ИК – исчерченные колонны. Адаптировано из [5]

Fig. 1. Structure of the head-tail coupling apparatus (HTCA). BP – basal plate; PC – proximal centriole; DC – distal centriole; SC – segmented columns. Adapted from [5]

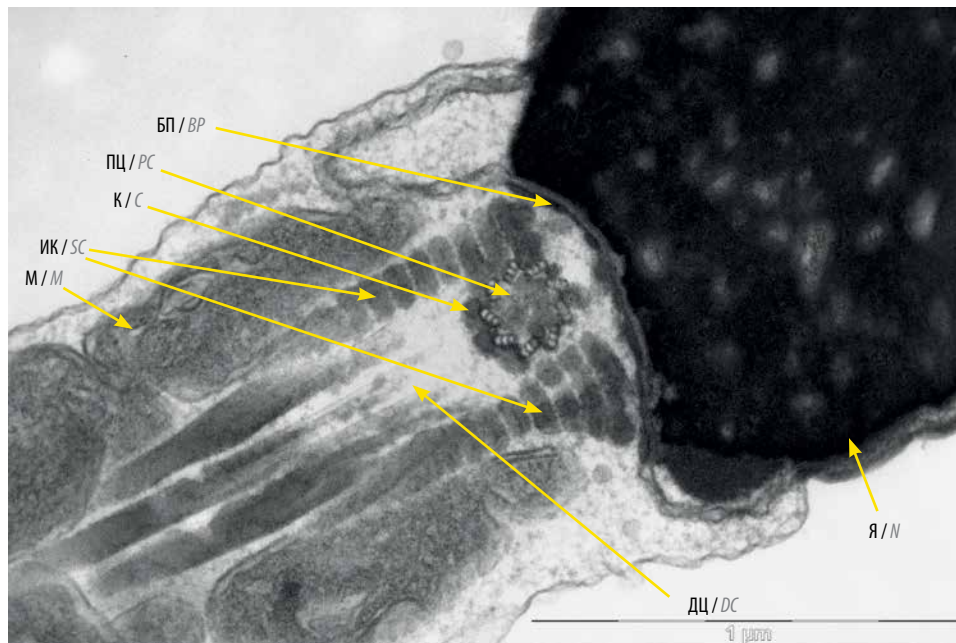


Рис. 2. Трансмиссионная электронная микроскопия аппарата сопряжения головки–жгутик. Я – ядро сперматозоида; ПЦ – проксимальная центриоль; ДЦ – зона локализации морфологически измененной функциональной дистальной центриоли; БП – базальная пластина; К – капитулум; ИК – исчерченные колонны; М – митохондрии среднего отдела жгутика. Внизу указана шкала размерности – 1 микромметр (μm)

Fig. 2. Transmission electron microscopy of the head-tail coupling apparatus. N – sperm nucleus; PC – proximal centriole; DC – location of morphologically altered functional distal centriole; BP – basal plate; C – capitulum; SC – segmented columns; M – mitochondria of the middle piece. Scale is shown at the bottom – 1 micrometer (μm)

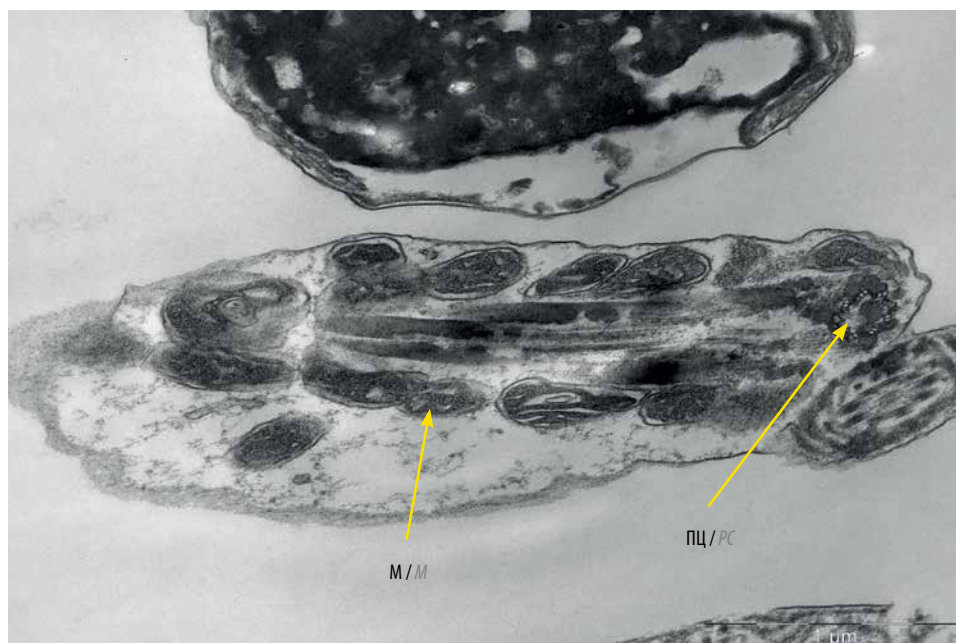


Рис. 3. Трансмиссионная электронная микроскопия среднего отдела декапитированного жгутика, содержащего проксимальную центриоль (продольный срез). ПЦ – проксимальная центриоль; М – митохондрии среднего отдела жгутика. Внизу указана шкала размерности – 1 микромметр (μm)

Fig. 3. Transmission electron microscopy of the middle piece of a decapitated flagellum containing proximal centriole (longitudinal section). PC – proximal centriole; M – mitochondria of the middle piece. Scale is shown at the bottom – 1 micrometer (μm)

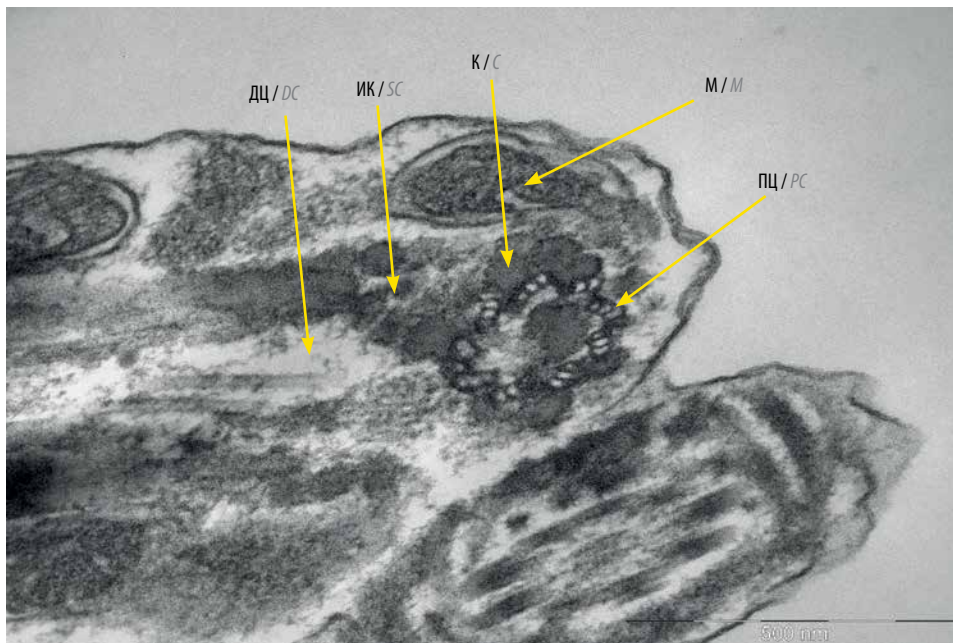


Рис. 4. Трансмиссионная электронная микроскопия среднего отдела декапитированного жгутика, содержащего проксимальную центриоль. ПЦ – проксимальная центриоль; ДЦ – зона локализации морфологически измененной функциональной дистальной центриоли; К – капитулум; М – митохондрии среднего отдела жгутика; ИК – фрагмент исчерченных колонн. Внизу указана шкала размерности – 500 нанометров (nm)

Fig. 4. Transmission electron microscopy of the middle piece of a decapitated flagellum containing proximal centriole. PC – proximal centriole; DC – location of morphologically altered functional distal centriole; C – capitulum; M – mitochondria of the middle piece; SC – fragment of the segmented columns. Scale is shown at the bottom – 500 nanometer (nm)

- тип I – головки, которые содержат только проксимальную центриоль, и жгутики с дистальной центриолью;
- тип II – головки, которые не содержат центриолей, и жгутики, содержащие проксимальную и дистальную центриоли (рис. 3, 4);
- тип III – головки, которые содержат и проксимальную, и дистальную центриоли [28].

Механизм(ы) формирования ацефалических сперматозоидов

Морфологические нарушения мужских гамет при САС подробно описаны, тем не менее патогенез этого синдрома неясен. К настоящему времени не установлено, почему проксимальная центриоль не прикреплена к ядру при САС. Ранее предполагали, что проксимальная центриоль/центросома, которая индуцирует образование базальной пластины и имплантационной ямки, также необходима для прикрепления жгутика к ядру, а декапитация сперматозоидов может быть следствием дефектов образования проксимальной центриоли/центросомы, из-за чего теряется способность к формированию структур, прикрепленных к жгутику [8].

Сперматогенез состоит из процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, которые можно разделить на 3 этапа: ряд последовательных митотических делений, мейоз и спермиогенез [2]. САС об-

условлен нарушениями на этапе спермиогенеза – аномальным развитием НТСА, что приводит к отделению головки сперматозоида от жгутика [29]. Данные гистологического исследования тестикулярных биоптатов у пациента с тотальной тератозооспермией (100 % ацефалических сперматозоидов в эякуляте) свидетельствуют об аномальном спермиогенезе: в сперматиде головка развивалась отдельно от жгутика, который отбрасывался в ходе спермиации [30]. Большинство отделившихся таким образом головок сперматозоидов задерживаются в сперматогенном эпителии в извитых семенных канальцах и фагоцитируются клетками Сертоли, поэтому их редко наблюдают в эякуляте [31]. В придатках яичка и эякуляте более 90 % сперматозоидов фактически являются декапитированными жгутиками, что делает САС одной из наиболее тяжелых форм тератозооспермии [29].

Несмотря на то что в понимании спермиогенеза и характеристике САС были достигнуты значительные успехи, молекулярная основа, этиология и патогенез синдрома остаются в значительной степени неизвестными.

Гены, связанные с синдромом ацефалических сперматозоидов

Семейный характер атипичного фенотипа сперматозоидов, а также тотальный характер атипичности пред-

полагают генетическую основу этого синдрома. На данный момент считают, что процесс сперматогенеза регулируют более 4 тыс. генов [32]. Патогенные варианты генов, участвующих в сборке НТСА, могут нарушить спермиогенез и быть вовлечены в развитие САС.

Исследования на лабораторных животных, в частности мышах, занимают важное место в изучении роли и функций отдельных генов и их комбинаций (генотипов) с помощью экспериментального моделирования генетически обусловленных нарушений фертильности. Многие нокаутные мышинные модели повторяют фенотип САС у человека, демонстрируя моногенное наследование [33]. Результаты исследований показали, что у мышей в формирование фенотипа САС могут быть вовлечены несколько генов, в том числе *Odf1*, *Oaz3*, *Spata6*, *Prss21*, *Cntrob* и *Iff188*. Потеря функции перечисленных выше генов может вызывать бесплодие у самцов мышей, однако у мужчин с САС вариантов нуклеотидной последовательности в перечисленных генах не выявлено [34]. Это можно объяснить значительной генетической гетерогенностью,

лежащей в основе САС, в сочетании с различиями в функциях или молекулярном патогенезе у разных видов животных. Тем не менее ввиду сходства гаметогенеза у мышей и человека и высокой консервативности генов, экспрессирующихся в процессе спермато- и спермиогенеза, мышинные модели нокаутов по генам-кандидатам для САС актуальны для дальнейшего изучения этиологии и патогенеза САС у человека.

В последние годы стремительное развитие методов массового параллельного (высокопроизводительного) секвенирования (massive parallel sequencing/ next generation sequencing), широкое внедрение их в практическую медицину, в частности полноэкзомного (whole exome sequencing) и полногеномного секвенирования (whole genome sequencing), привело к революционному расширению возможностей ДНК-диагностики, в том числе в области репродуктивной генетики. Благодаря применению секвенирования экзома и генома в последние годы был выявлен ряд патогенных генов и мутаций, в том числе кандидатных для развития САС у человека (см. таблицу).

Кандидатные гены, вовлеченные в этиологию синдрома ацефалических сперматозоидов человека, и их характеристика
Candidate genes involved in etiology of the human acephalic spermatozoa syndrome and their characteristics

Ген Gene	Локус Locus	Тип наследования Inheritance type	Функция Function
<i>SUN5</i>	20q11.21	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	Кодирует компонент НТСА сперматозоида Codes НТСА component of the spermatozoa
<i>BRDT</i>	1p22.1	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	Кодирует тестисспецифичный белок хроматина Codes testis-specific chromatin protein
<i>PMFBP1</i>	16q22.2	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	Кодирует компонент НТСА сперматозоида Codes НТСА component of the spermatozoa
<i>TSGA10</i>	2q11.2	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	Кодирует белок, обеспечивающий контакт центриолей с ядром сперматозоида Codes a protein which mediates contact between sperm centrioles and nucleus
<i>DNAH6</i>	2p11.2	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	Кодирует тяжелую цепь динеина, входящую в состав комплекса моторных белков, связанных с микротрубочками аксонемы Codes dynein heavy chain, part of motor protein complex associated with axoneme microtubules
<i>HOOK1</i>	1p32.1	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant	Кодирует один из белков семейства НООК, связывающих цитоскелет микротрубочек и клеточные органеллы Codes one of the HOOK family proteins linking microtubule cytoskeleton and cell organelles
<i>CEP112</i>	17q24.1	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	Кодирует компонент centrosомы Codes a centrosome component
<i>SPATA20</i>	17q21.33	Не установлено Not established	Кодирует белок, необходимый для формирования НТСА сперматозоида Codes protein necessary for sperm НТСА formation
<i>ACTRT1</i>	Xq25	X-сцепленный X-linked	Компонент перинуклеарной теки головки сперматозоида Component of the perinuclear theca of the sperm head
<i>SPATC1L</i>	21q22.3	Не установлено Not established	Кодирует компонент centrosомы Codes a centrosome component

Примечание. НТСА – аппарат сопряжения головка–хвостик (head-tail coupling apparatus).
Note. НТСА – head-tail coupling apparatus.

Ген *SUN5* (SUN domain-containing protein 5) (OMIM: 613942), также известный как *SPAG4L*, *SPGF16*, *TSARG4*, *DJ726C3.1*, картирован в локусе 20q11.21, содержит 15 экзонов и кодирует тестисспецифичный трансмембранный белок, состоящий из 379 аминокислотных остатков. Белки семейства SUN содержат трансмембранный домен на N-конце, а также консервативный C-концевой домен. Кроме того, они известны как часть комплексов LINC, связывающих нуклеоскелет с цитоскелетом [35, 36]. Кодируемый белок экспрессируется в ходе спермиогенеза и остается в зрелых сперматозоидах. В течение сперматогенеза белок SUN5 находится в составе ядерной оболочки, однако в зрелых сперматозоидах локализован в имплантационной ямке НТСА [37].

В 2016 г. с помощью полноэкзомного секвенирования впервые были идентифицированы патогенные варианты в гене *SUN5* у пациентов с САС [38]. Описаны 18 вариантов *SUN5*, связанных с САС, в том числе миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации сдвига рамки считывания и мутации в интронных участках. Многие из них влияют на вторичную структуру белка и его клеточную локализацию. По данным ряда авторов, мутации в гене *SUN5* являются основной причиной САС. Их обнаруживают примерно у 30–50 % пациентов с САС [38, 39]. На основе данных проведенного сегрегационного анализа и изучения родословных предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования гена *SUN5* [36].

Y. Shang и соавт. (2018) прояснили молекулярную этиологию САС, связанного с мутациями гена *SUN5*, описав белок-шаперон *DNAJB13* [29]. Совместная локализация и динамическое взаимодействие белков *SUN5* и *DNAJB13* в процессе сперматогенеза обеспечивают установление плотного соединения между головкой и жгутиком сперматозоида (т. е. достаточную силу, чтобы стянуть ядерную оболочку и НТСА вместе во время удлинения сперматид). Вероятно, *DNAJB13* способствует правильной укладке *SUN5* и его связыванию с другими белками в НТСА. Дефицит белка *SUN5* приводит к нарушению НТСА сперматозоида и отслоению головки от жгутика в процессе спермиогенеза [29, 40]. Показано, что нокаут гена *Dnajb13* приводит к развитию САС у мышей [41].

Ген *BRDT* (bromodomain testis-specific protein) (OMIM: 602144), также известный как *CT9*, *BRD6* и *SPGF21*, картирован в локусе 1p22.1, содержит 21 экзон и кодирует высококонсервативный тестисспецифичный белок размером около 947 аминокислотных остатков. *BRDT* экспрессируется в незрелых мужских половых клетках, в частности в сперматоцитах на стадиях пахитены/диплотены и ранних сперматид. Белок *BRDT* содержит 2 канонических бромодомена, участвующих в ремоделировании хроматина [42, 43]. Бромодомены взаимодействуют с модифицированными

гистонами и распознают ацетилированные лизины в гистонах, а также негистоновые белки. В связи с этим многочисленные белки, связанные с хроматином и транскрипцией, такие как гистоновые ацетилтрансферазы и факторы ремоделирования хроматина, содержат бромодомены. Благодаря бромодоменам *BRDT* способен взаимодействовать с ацетилированными хвостами гистона H4. *BRDT* также играет структурную роль в конденсации ацетилированного хроматина [43] и является регулятором транскрипции [44].

L. Li и соавт. (2017) обнаружили миссенс-мутацию в высококонсервативном Gly928 в гене *BRDT* у мужчины с бесплодием, у которого было 99,5 % ацефалических сперматозоидов. На основании анализа родословной был предположен аутосомно-рецессивный тип наследования [45]. Данный вариант нуклеотидной последовательности локализован в домене связывания P-TEFb на C-конце белка *BRDT*. Обнаружено, что этот вариант может изменять транскрипционную активность белка *BRDT*, а также изменять экспрессию 899 генов, участвующих во внутриклеточном транспорте, процессах метаболизма ДНК, транспорте РНК, клеточном цикле и процессах сплайсинга РНК. Связывающий домен P-TEFb опосредует взаимодействие с фактором элонгации транскрипции [44–46].

Ген *PMFBP1* (polyamine modulated factor 1 binding protein 1) (OMIM: 618085), также известный как *SPGF31* и *STAP*, картирован в локусе 16q22.2, содержит 30 экзонов и кодирует белок, состоящий из 1007 аминокислотных остатков. *PMFBP1* локализован в НТСА между белками *SUN5* и *SPATA6* в сперматозоидах мыши и человека. Три группы исследователей обнаружили 8 вариантов гена *PMFBP1* у пациентов с САС с более чем 91 % ацефалических сперматозоидов. Выявленные варианты представляли собой нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания [39, 47, 48]. Наличие ацефалических сперматозоидов также отмечено у самцов мышей, нокаутированных по гену *Pmfbp1*, созданных с использованием технологии CRISPR/Cas9. Гистологическое исследование показало, что размер и вес семенников не отличались у мышей, нокаутных по гену *Pmfbp1*, и дикого типа. Кроме того, семенные каналы имели нормальную морфологию у мышей с дефицитом белка *Pmfbp1* и содержали все компоненты сперматогенного эпителия. Хотя общее количество сперматозоидов в эпидидимисе мышей с нокаутом *Pmfbp1* не отличалось от такового у мышей дикого типа, головки сперматозоидов отсутствовали. Было замечено, что в процессе спермиогенеза у мышей с дефицитом белка *Pmfbp1* нарушено формирование НТСА [39, 48].

G. Liu и соавт. (2020) выявили компаунд-гетерозиготность по вариантам гена *PMFBP1* (с.361C>T/с.2089-1G>T) у пациента с САС. Мутация с.361C>T приводит к появлению стоп-кодона, что вызывает преждевременную терминацию трансляции, с.2089-1G>T приводит

к пропуску экзона 15 в транскрипте и нарушению структуры белка PMFBP1 [47]. М. Lu и соавт. (2021) идентифицировали гомозиготную миссенс-мутацию в гене *PMFBP1* (с.301A>C) у мужчины с бесплодием в семье, где родители состояли в кровнородственном браке. В эякуляте пациента экспрессия мутантного белка PMFBP1 была снижена [49].

Ген *TSGA10* (Testis-specific gene 10 protein) (OMIM: 607166), также известный как *CEP4L*, *CT79*, *SPGF26*, картирован в локусе 2q11.2, содержит 26 экзонов, имеет тестисспецифичную экспрессию и кодирует белок, состоящий из 698 аминокислотных остатков. Белок TSGA10 ассоциирован с центросомой и базальным тельцем; потеря всего С-конца TSGA10 может влиять на контакт центриолей с ядром и обуславливать синдром ацефалических сперматозоидов. Белок TSGA10 играет важную роль в сборке центриолей сперматозоида, расположении митохондрий и развитии эмбриона [50–52]. В 2018 г. с помощью полноэкзомного секвенирования впервые был идентифицирован патогенный вариант гена *TSGA10* у пациента с САС из семьи, где родители состояли в кровнородственном браке [50]. Обнаруженный вариант представлял собой гомозиготную делецию (с.211delG; р.А71Hfs*12), которая привела к синтезу укороченного белка. G. Liu и соавт. (2020) обнаружили у пациента с САС гомозиготную миссенс-мутацию в *TSGA10* в высококонсервативной области в пределах С-концевого домена COG4372 [47]. Валидация секвенированием по Сэнгеру результатов полноэкзомного секвенирования позволила Y. Ye и соавт. (2020) выявить у пациента с САС гомозиготную мутацию сдвига рамки считывания в экзоне 8 гена *TSGA10*. Также авторы продемонстрировали неправильное расположение митохондрий и аномалии жгутика в гаметах. В ацефалических сперматозоидах не был обнаружен полноразмерный белок TSGA10, была нарушена митохондриальная оболочка, ее фрагменты присутствовали и в отделившихся головках, и в жгутиках, что указывало на разрыв средней части. Кроме того, в аксонеме ацефалических сперматозоидов полностью отсутствовали центральные и периферические дуплеты микротрубочек [51].

Ген *DNAH6* (dynein axonemal heavy chain 6) (OMIM: 603336), также известный как *HL2*, *HL-2*, *Dnahc6* и *DNHL1*, картирован в локусе 2p11.2, содержит 80 экзонов и кодирует тяжелую цепь динеина, состоящую из 4158 аминокислотных остатков. Динеины – группа моторных белковых комплексов, обеспечивающих взаимное скольжение микротрубочек, входящих в состав аксонемы, благодаря способности перемещаться по поверхности микротрубочек цитоскелета и трансформировать химическую энергию аденозинтрифосфата в механическую энергию движения.

Показано, что мутации в *DNAH6* связаны с множественными морфологическими аномалиями жгутиков сперматозоидов (multiple morphological abnor-

malities of the sperm flagella) и необструктивной азооспермией [36, 53]. Результаты исследования L. Li и соавт. (2018) впервые показали, что варианты последовательности гена *DNAH6* могут быть связаны с ацефалическими сперматозоидами и глобозооспермией у одного и того же пациента. Авторы обследовали мужчину с бесплодием, в эякуляте которого 69 % сперматозоидов имели округлую головку без акросомы и 30 % являлись ацефалическими. У пациента были утрачены как белок DNAH6, так и его мРНК. С помощью полноэкзомного секвенирования были выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии 2 варианта в гене *DNAH6* (с.2454A>Т и с.7706G>А), которые в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) были классифицированы как варианты неопределенного значения (variant of uncertain significance), т. е. ранее не описанные варианты, которые могут быть ассоциированы с заболеванием, равно как могут и не приводить к развитию синдрома [36, 54, 55].

Ген *HOOK1* (hook microtubule tethering protein 1) (OMIM: 607820), также известный как *HK1*, картирован в локусе 1p32.1, содержит 26 экзонов и кодирует белок, состоящий из 728 аминокислотных остатков. HOOK1 принадлежит к семейству белков HOOK и содержит 3 консервативных домена, которые связываются с цитоскелетом из микротрубочек и клеточными органеллами через N- и С-концевые домены. H. Chen и соавт. (2018) обнаружили миссенс-мутацию гена *HOOK1* у 3 мужчин с количеством ацефалических сперматозоидов в эякуляте >95 %. Один из пациентов унаследовал мутацию от матери (аутосомно-доминантный тип наследования). У отдельно лежащих жгутиков строение аксонемы, проксимальных центриолей и спиральной укладки митохондрий было нормальным, однако у головок без жгутика имплантационная ямка и базальная пластина были неполными и дезорганизованными [56].

Ген *CEP112* (centrosomal protein 112) (OMIM: 618980), также известный как *CCDC46*, *MACOCO* и *SPGF44*, картирован в локусе 17q24.1, содержит 37 экзонов и кодирует белок, состоящий из 955 аминокислотных остатков. Дефекты центриолярных белков являются потенциальными причинами САС.

Y. Sha и соавт. (2020) обнаружили у 2 неродственных пациентов с более чем 90 % ацефалических сперматозоидов в эякуляте 2 миссенс-мутации и 1 нонсенс-мутацию в гене *CEP112*. Белок CEP112 практически не присутствовал в головке и жгутике сперматозоидов пациента, несущего нонсенс-вариант. Более того, его экспрессия CEP112 также была очень низкой в сперматозоидах пациента, несущего миссенс-мутацию [34]. Эти варианты были классифицированы как варианты неопределенного значения [55]. Возможно, они негативно влияют на функцию и стабильность белка.

Ген *SPATA20* (spermatogenesis-associated protein 20) (OMIM: 613939), также известный как *SSP411*, *Tisp78* и *HEL-S-98*, картирован в локусе 17q21.33, содержит 17 экзонов и кодирует белок, состоящий из 786 аминокислотных остатков. Белок *SPATA20* участвует в формировании головки сперматозоида, его отсутствие вызывает нарушения морфологии сперматозоидов [57].

В исследовании X. Wang и соавт. (2023) впервые была выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация в гене *SPATA20* (с.619C>T, p.Arg207*) у пациента с САС. Этот вариант способствует деградации белка *SPATA20* и связан со снижением экспрессии белка *SPATA6* [58].

Ген *ACTRT1* (actin related protein T1) (OMIM: 300487), также известный как *AIP1*, *ARIP1*, *ARPT1* и *HSD27*, картирован в локусе Xq25, содержит 1 экзон и кодирует тестисспецифичный белок, состоящий из 376 аминокислотных остатков. Белок *ACTRT1* является основным компонентом чашечки перинуклеарной теки головки сперматозоида млекопитающих. Y. Sha и соавт. (2021) провели полноэкзомное секвенирование у 34 пациентов с САС и у 2 из них выявили редкие патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *ACTRT1* (с.95G>A; p.Arg32His и с.662A>G; p.Tyr221Cys). У мышей, нокаутных по гену *Actrt1*, наблюдали аналогичный фенотип ацефалических сперматозоидов [9]. Также было установлено, что патогенные варианты в гене *Actrt1* вызывают тяжелое нарушение мужской фертильности, связанное с дефектами соединения акросомы с ядром сперматозоида [59].

Ген *SPATC1L* (spermatogenesis and centriole-associated 1 like) (OMIM: 612412), также известный как *C21ORF56*, картирован в локусе 21q22.3, содержит 6 экзонов и кодирует трансмембранный белок, состоящий из 340 аминокислотных остатков. Белок *SPATC1L* локализуется в удлинённых сперматидедах на стыке головка—жгутик.

Y.-Z. Li и соавт. (2022) впервые идентифицировали ген *SPATC1L* как кандидатный для САС у человека. В своем исследовании они провели полноэкзомное секвенирование у 22 мужчин с САС и обнаружили биаллельные варианты в *SPATC1L* (с.910C>T; p.Arg304Cys и с.994G>T; p.Glu332X) у пациента с тотальной ацефалией сперматозоидов. Оба варианта *SPATC1L* являются редкими и патогенными [60].

На основании данных литературы можно сделать предположение, что фенотипическая гетерогенность морфологии ацефалических сперматозоидов, наблюдаемая при световой и электронной микроскопии, связана с различными типами мутаций, которыми обусловлен САС. Патогенные варианты гена *SUN5*, обнаруженные при САС у человека, могут нарушать формирование имплантационной ямки и базальной пластинки, что приводит к хрупкости НТСА. Вариант p.G928D гена *BRDT* может влиять на профиль транскрипционной экспрессии генов внутриклеточного

транспорта и сплайсинга РНК, возможно, нарушая формирование везикул аппаратом Гольджи в области между центриолями и ядром и влияя на формирование НТСА сперматозоида. Укороченный белок *TSGA10* может вызвать нарушение функции средней части жгутика сперматозоида, что подтверждается нарушением оболочки митохондрий [50].

Экстракорпоральное оплодотворение у пациентов с синдромом ацефалических сперматозоидов

Из-за структурных и функциональных нарушений сперматозоидов не зарегистрировано ни одной спонтанной беременности в парах, мужчины в которых имели первичное мужское бесплодие, вызванное САС. Поэтому для пациентов с САС вспомогательные репродуктивные технологии являются единственным подходом к преодолению бесплодия. В 2003 г. было впервые сообщено об успешном применении метода ИКСИ для ЭКО у пациентов с САС. Это были 2 супружеские пары, мужчины в которых являлись родными братьями [61]. Следует отметить, что результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий при различных типах САС отличаются. При типах I и III ацефалических сперматозоидов процедура ЭКО/ИКСИ неэффективна, что обусловлено нарушением структуры центросомы, а при типе II проведение программ ЭКО/ИКСИ может быть успешным [62]. Генетические причины, лежащие в основе САС типа I, остаются неустановленными. Тип III вызван патогенными вариантами генов *TSGA10* и *BRDT*, помимо нарушения НТСА сперматозоида также дезорганизована оболочка митохондрий [27, 31]. Тип II вызван патогенными вариантами генов *SUN5*, *PMFBP1* и *HOOK1*. Безголовые жгутики сперматозоидов этого типа САС могут двигаться в эякуляте, однако из-за отсутствия головки не происходит акросомная реакция, что приводит к неудаче искусственного оплодотворения методом ЭКО. В этом случае для решения проблемы репродукции возможно применение метода ИКСИ [62].

Заключение

Современные знания о белковом составе, формировании различных структур сперматозоидов свидетельствуют об их сложности. Причины и механизмы их нарушений, в том числе при ацефалических сперматозоидах, пока недостаточно изучены. Развитие технологии секвенирования ДНК позволило проводить полногеномные и полноэкзомные исследования, идентифицировать несколько аутосомных и X-сцепленных генов, связанных с САС. Основными причинами САС являются мутации в генах *SUN5* и *PMFBP1*, на которые приходится примерно 30 % случаев САС. Однако этиология и патогенез синдрома у остальных пациентов остаются в значительной степени неизвестными и явля-

ются целью дальнейших исследований. Учитывая негативное влияние САС на мужскую фертильность, существует необходимость его дальнейшего всестороннего изучения. Системный анализ САС и выявление новых патогенных нуклеотидных вариантов важны для повышения эффективности молекулярно-генетической диагностики и медико-генетического консультирования. Персонализированный подход

к решению проблемы деторождения у пациентов с генетически обусловленной патозооспермией позволяет лучше оценивать возможности получения и использования гамет, пригодных для ЭКО, точнее прогнозировать успешность применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, совершенствовать тактику решения проблемы мужского бесплодия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Андрология для урологов. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медконгресс, 2019. 424 с. Andrology for urologists. Clinical recommendations. Ed. by P.A. Shcheplev. Moscow: Medcongress, 2019. 424 p.
2. Курило Л.Ф., Штаут М.И. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции, хронология и динамика сперматогенеза у млекопитающих. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(1):31–40. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-31-40 Kurilo L.F., Shtaut M.I. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation, chronology and dynamics of spermatogenesis of mammals. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;16(1):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-31-40
3. Neto F.T., Bach P.V., Najari B.V. et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. Semin Cell Dev Biol 2016;59:10–26. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.04.009
4. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol 2018;15(6):369–84. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3
5. Jiao S.Y., Yang Y.H., Chen S.R. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. Hum Reprod Update 2021;27(1):154–89. DOI: 10.1093/humupd/dmaa034
6. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th edn. Geneva: WHO, 2021.
7. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(1):41–50. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-1-41-50 Bragina Y.Y., Bocharova E.N. Quantitative electron microscopic examination of sperm for male infertility diagnosis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(1):41–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2014-1-41-50
8. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифудин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(3):29–39. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39 Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifudin E.A., Kurilo L.F. Genetically determined pathozoospermia. Literature review and research results. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;16(3):29–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39
9. Sha Y., Liu W., Li L. et al. Pathogenic variants in *ACTRT1* cause acephalic spermatozoa syndrome. Front Cell Dev Biol 2021;9:676246. DOI: 10.3389/fcell.2021.676246
10. Zaneveld L.J., Polakoski K.L. Collection and physical examination of the ejaculate. In: Techniques of human andrology. Ed. by E.S. Hafez. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1977. Pp. 147–172.
11. Chemes H.E., Puigdomenech E.T., Carizza C. et al. Acephalic spermatozoa and abnormal development of the head-neck attachment: a human syndrome of genetic origin. Hum Reprod 1999;14(7):1811–8. DOI: 10.1093/humrep/14.7.1811
12. Бочарова Е.Н. Генетически обусловленная ультраструктурная патология сперматозоидов. Вестник новых медицинских технологий 2008;15(1):52–5. Bocharova E.N. Genetically determined ultrastructural pathology of spermatozoa. Vestnik novikh meditsinskih tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies 2008;15(1):52–5. (In Russ.).
13. Perotti M.E., Giarola A., Gioria M. Ultrastructural study of the decapitated sperm defect in an infertile man. J Reprod Fertil 1981;63(2):543–9. DOI: 10.1530/jrf.0.0630543
14. Baccetti B., Selmi M.G., Soldani P. Morphogenesis of “decapitated” spermatozoa in a man. J Reprod Fertil 1984;70(2):395–7. DOI: 10.1530/jrf.0.0700395
15. Chemes H.E., Carizza C., Scarinci F. et al. Lack of a head in human spermatozoa from sterile patients: a syndrome associated with impaired fertilization. Fertil Steril 1987;47(2):310–6. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)50011-9
16. Baccetti B., Burrini A.G., Collodel G. et al. Morphogenesis of the decapitated and decaudated sperm defect in two brothers. Gamete Res 1989;23(2):181–8. DOI: 10.1002/mrd.1120230205
17. Perotti M.E., Gioria M. Fine structure and morphogenesis of “headless” human spermatozoa associated with infertility. Cell Biol Int Rep 1981;5(2):113. DOI: 10.1016/0309-1651(81)90018-7
18. De Kretser D.M. Ultrastructural features of human spermogenesis. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1969;98(4):477–505. DOI: 10.1007/BF00347027
19. Узбеков Р.Э., Алиева И.Б. Центросома – загадка «клеточного процессора». Цитология 2008;(2):91–112. Uzbekov R.E., Aliyeva I.B. Centrosome as a mystery of a “cell processor”. Tsitologiya = Cytology 2008;(2):91–112. (In Russ.).
20. Fishman E.L., Jo K., Nguyen Q.P.H. et al. A novel atypical sperm centriole is functional during human fertilization. Nat Commun 2018;9(1):2210. DOI: 10.1038/s41467-018-04678-8
21. Avidor-Reiss T., Achinger L., Uzbekov R. The Centriole's role in miscarriages. Front Cell Dev Biol 2022;10:864692. DOI: 10.3389/fcell.2022.864692
22. Schatten H., Sun Q.-Y. The role of centrosomes in mammalian fertilization and its significance for ICSI. Mol Hum Reprod 2009;15(9):531–8. DOI: 10.1093/molehr/gap049
23. Sathananthan A.H., Ratnam S.S., Ng S.C. et al. The sperm centriole: its inheritance, replication and perpetuation in early human embryos. Hum Reprod 1996;11(2):345–56. DOI: 10.1093/humrep/11.2.345
24. Sathananthan A.H., Ratnasooriya W.D., de Silva P.K., Menezes J. Characterization of human gamete centrosomes for assisted reproduction. Ital J Anat Embryol 2001;106(2 Suppl 2):61–73.
25. Nakamura S., Terada Y., Horiuchi T. et al. Analysis of the human sperm centrosomal function and the oocyte activation ability in a case of globozoospermia, by ICSI into bovine oocytes. Hum Reprod 2002;17(11):2930–4. DOI: 10.1093/humrep/17.11.2930

26. Garanina A.S., Alieva I.B., Bragina E.E. et al. The centriolar adjunct—appearance and disassembly in spermiogenesis and the potential impact on fertility. *Cells* 2019;8(2):180. DOI: 10.3390/cells8020180
27. Nie H., Tang Y., Qin W. Beyond acephalic spermatozoa: the complexity of intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Biomed Res Int* 2020;2020:6279795. DOI: 10.1155/2020/6279795
28. Moretti E., Signorini C., Noto D. et al. The relevance of sperm morphology in male infertility. *Front Reprod Health* 2022;4:945351. DOI: 10.3389/frph.2022.945351
29. Shang Y., Yan J., Tang W. et al. Mechanistic insights into acephalic spermatozoa syndrome-associated mutations in the human *SUN5* gene. *J Biol Chem* 2018;293(7):2395–407. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000861
30. Le Lannou D. [Teratospermia consisting of the absence of the head of the spermatozoa because of a fault in the joint between the head and the neck of the sperm in man (In French)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979;8(1):43–5.
31. Cazin C., Boumerdassi Y., Martinez G. et al. Identification and characterization of the most common genetic variant responsible for acephalic spermatozoa syndrome in men originating from North Africa. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2187. DOI: 10.3390/ijms22042187
32. Jan S.Z., Vormer T.L., Jongejan A. et al. Unraveling transcriptome dynamics in human spermatogenesis. *Development* 2017;144(20):3659–73. DOI: 10.1242/dev.152413
33. Beurois J., Cazin C., Kherraf Z.-E. et al. Genetics of teratozoospermia: back to the head. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(6):101473. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101473
34. Sha Y., Wang X., Yuan J. et al. Loss-of-function mutations in centrosomal protein 112 is associated with human acephalic spermatozoa phenotype. *Clin Genet* 2020;97(2):321–8. DOI: 10.1111/cge.13662
35. Crisp M., Liu Q., Roux K. et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: role of the LINC complex. *J Cell Biol* 2006;172(1):41–53. DOI: 10.1083/jcb.200509124
36. Mazaheri Moghaddam M., Mazaheri Moghaddam M., Hamzeiy H. et al. Genetic basis of acephalic spermatozoa syndrome, and intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile men: a systematic scoping review. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(3):573–86. DOI: 10.1007/s10815-020-02008-w
37. Yassine S., Escoffier J., Abi Nahed R. et al. Dynamics of Sun5 localization during spermatogenesis in wild type and *Dpy19l2* knock-out mice indicates that Sun5 is not involved in acrosome attachment to the nuclear envelope. *PLoS One* 2015;10(3):e0118698. DOI: 10.1371/journal.pone.0118698
38. Zhu F., Wang F., Yang X. et al. Biallelic *SUN5* mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;99(4):942–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.004
39. Zhu F., Liu C., Wang F. et al. Mutations in *PMFBP1* cause acephalic spermatozoa syndrome. *Am J Hum Genet* 2018;103(2):188–99. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.06.010
40. Shang Y., Zhu F., Wang L. et al. Essential role for SUN5 in anchoring sperm head to the tail. *eLife* 2017;6:e28199. DOI: 10.7554/eLife.28199
41. Oji A., Noda T., Fujihara Y. et al. CRISPR/Cas9 mediated genome editing in ES cells and its application for chimeric analysis in mice. *Sci Rep* 2016;6:31666. DOI: 10.1038/srep31666
42. Plaseski T., Noveski P., Popeska Z. et al. Association study of single-nucleotide polymorphisms in *FASLG*, *JMJD1A*, *LOC203413*, *TEX15*, *BRDT*, *OR2W3*, *INSR*, and *TAS2R38* genes with male infertility. *J Androl* 2012;33(4):675–83. DOI: 10.2164/jandrol.111.013995
43. Pivrot-Pajot C., Caron C., Govin J. et al. Acetylation-dependent chromatin reorganization by BRDT, a testis-specific bromodomain-containing protein. *Mol Cell Biol* 2003;23(15):5354–65. DOI: 10.1128/mcb.23.15.5354-5365.2003
44. Berkovits B.D., Wölgemuth D.J. The role of the double bromodomain-containing BET genes during mammalian spermatogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2013;102:293–326. DOI: 10.1016/b978-0-12-416024-8.00011-8
45. Li L., Sha Y., Wang X. et al. Whole-exome sequencing identified a homozygous BRDT mutation in a patient with acephalic spermatozoa. *Oncotarget* 2017;8(12):19914–22. DOI: 10.18632/oncotarget.15251
46. Bigrove D.A., Mahmoudi T., Henklein P., Verdin E. Conserved P-TEFb-interacting domain of BRD4 inhibits HIV transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(34):13690–5. DOI: 10.1073/pnas.0705053104
47. Liu G., Wang N., Zhang H. et al. Novel mutations in *PMFBP1*, *TSGA10* and *SUN5*: expanding the spectrum of mutations that may cause acephalic spermatozoa. *Clin Genet* 2020;97(6):938–9. DOI: 10.1111/cge.13747
48. Sha Y.W., Wang X., Xu X. et al. Biallelic mutations in *PMFBP1* cause acephalic spermatozoa. *Clin Genet* 2019;95(2):277–86. DOI: 10.1111/cge.13461
49. Lu M., Kong S., Xiang M. et al. A novel homozygous missense mutation of *PMFBP1* causes acephalic spermatozoa syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(4):949–55. DOI: 10.1007/s10815-021-02075-7
50. Sha Y.W., Sha Y.K., Ji Z.Y. et al. *TSGA10* is a novel candidate gene associated with acephalic spermatozoa. *Clin Genet* 2018;93(4):776–83. DOI: 10.1111/cge.13140
51. Ye Y., Wei X., Sha Y. et al. Loss-of-function mutation in *TSGA10* causes acephalic spermatozoa phenotype in human. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(7):e1284. DOI: 10.1002/mgg3.1284
52. Luo G., Hou M., Wang B. et al. *Tsga10* is essential for arrangement of mitochondrial sheath and male fertility in mice. *Andrology* 2021;9(1):368–75. DOI: 10.1111/andr.12889
53. Gershoni M., Hauser R., Yogev L. et al. A familial study of azoospermic men identifies three novel causative mutations in three new human azoospermia genes. *Genet Med* 2017;19(9):998–1006. DOI: 10.1038/gim.2016.225
54. Li L., Sha Y.W., Xu X. et al. *DNAH6* is a novel candidate gene associated with sperm head anomaly. *Andrologia* 2018;50(4):e12953. DOI: 10.1111/and.12953
55. Li Q., Wang K. InterVar: clinical interpretation of genetic variants by the 2015 ACMG-AMP guidelines. *Am J Hum Genet* 2017;100(2):267–80. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.01.004
56. Chen H., Zhu Y., Zhu Z. et al. Detection of heterozygous mutation in hook microtubule-tethering protein 1 in three patients with decapitated and decaudated spermatozoa syndrome. *J Med Genet* 2018;55(3):150–7. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104404
57. Liu M., Ru Y., Gu Y. et al. Disruption of *Ssp411* causes impaired sperm head formation and male sterility in mice. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018;1862(3):660–8. DOI: 10.1016/j.bbagen.2017.12.005
58. Wang X., Jiang C., Dai S. et al. Identification of nonfunctional SPATA20 causing acephalic spermatozoa syndrome in humans. *Clin Genet* 2023;103(3):310–9. DOI: 10.1111/cge.14268
59. Zhang X.Z., Wei L.L., Zhang X.H. et al. Loss of perinuclear theca ACTRT1 causes acrosome detachment and severe male subfertility in mice. *Development* 2022;149(12):dev200489. DOI: 10.1242/dev.200489
60. Li Y.Z., Li N., Liu W.S. et al. Biallelic mutations in spermatogenesis and centriole-associated 1 like (*SPATCIL*) cause acephalic spermatozoa syndrome and male infertility. *Asian J Androl* 2022;24(1):67–72. DOI: 10.4103/aja.aja_56_21
61. Porcu G., Mercier G., Boyer P. et al. Pregnancies after ICSI using sperm with abnormal head-tail junction from two brothers: case report. *Hum Reprod* 2003;18(3):562–7. DOI: 10.1093/humrep/deg121
62. Wang Y., Xiang M.F., Zheng N. et al. Genetic pathogenesis of acephalic spermatozoa syndrome: past, present, and future. *Asian J Androl* 2022;24(3):231–7. DOI: 10.4103/aja202198



Вклад авторов

С.Ш. Хаят: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.Е. Брагина: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи;
Л.Ф. Курило, В.Б. Черных: написание и редактирование текста статьи.

Authors contribution

C.Sh. Khayat: review of publications on the topic of the article, article writing;
E.E. Bragina: review of publications on the topic of the article, article writing and editing;
L.F. Kurilo, V.B. Chernykh: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors:

С.Ш. Хаят / S.Sh. Khayat: <https://orcid.org/0000-0002-0535-4081>
Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Ультраструктурные исследования выполнялись в рамках программы развития Московского государственного университета (PNR 5.13).

Funding. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics. Ultrastructural studies were carried out within the framework of the Moscow State University Development Program (PNR 5.13).