

Комплексное генетическое и спермиологическое обследование пациентов с дисомией Y

М.И. Штаут¹, О.А. Соловова^{1,2}, Т.М. Сорокина¹, Л.Ф. Курило¹, Н.В. Опарина^{1,3,4}, Н.В. Шилова¹, А.Л. Чухрова¹, А.В. Поляков¹, В.Б. Черных¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

³ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2

Контакты: Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

Введение. Среди синдромов с анеуплоидией по половым хромосомам (гоносомам) дисомия по хромосоме Y имеет наиболее мягкое фенотипическое проявление. Для большинства мужчин с кариотипом 47,XYU не характерны аномалии развития половой системы, у некоторых из них отмечают нарушение сперматогенеза и фертильности. Распространенность мужского бесплодия при дисомии Y неизвестна. Причины и факторы фенотипической вариативности, нарушения фертильности, состояние сперматогенеза и сперматологические параметры у пациентов с дисомией Y недостаточно изучены.

Цель исследования – комплексное генетическое обследование, оценка состояния сперматогенеза и сперматологических нарушений у пациентов с дисомией Y.

Материалы и методы. Обследованы 25 мужчин с дисомией по Y-хромосоме. Возраст пациентов составил 32 ± 10 (14–59) лет. Анализ кариотипа выполнен с помощью стандартного цитогенетического исследования на культивированных лимфоцитах периферической крови с использованием GTG-окрашивания. Для исследования половых хромосом, гоносомного мозаицизма, а также оценки анеуплоидии в сперматозоидах выполняли флуоресцентную *in situ* гибридизацию. Микроделеции Y-хромосомы детектировали с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции. Стандартное спермиологическое исследование проводили в соответствии с рекомендациями общепринятого Руководства Всемирной организации здравоохранения (2010). Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из осадка эякулята выполняли согласно собственному ранее разработанному методу.

Результаты. У 22 пациентов диагностирована немозаичная форма дисомии Y, в том числе у 21 мужчины определен кариотип 47,XYU, у 1 пациента, имеющего дополнительную хромосомную аномалию (робертсоновскую транслокацию), – кариотип 46,XYU,der(13;14)(q10;q10); у 2 пациентов выявлен мозаицизм XYU/XU, у одного – сложный мозаицизм по Y-хромосоме и полная делеция региона AZFc. Наличие патогенных микроделеций Y-хромосомы у других пациентов не обнаружено. У 1 мужчины наличие дисомии Y заподозрено по результатам количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции, но по результатам цитогенетического исследования установлено наличие изодисомии по хромосоме Yq – кариотип 46,X,psu,dic(Y)(p11.3). С помощью полноэкзомного секвенирования у 1 пациента с азооспермией обнаружен гетерозиготный вариант с.653G>A(p.Gly218Asp) в гене SYCP2, который кодирует один из белков синаптонемного комплекса.

Спермиологически обследованы 20 пациентов: диагностированы азооспермия ($n = 9, 45\%$), олигоастенотератозооспермия ($n = 6, 39\%$), астенотератозооспермия ($n = 3, 17\%$) и астенозооспермия ($n = 2, 11\%$). Объем эякулята составил $2,7 \pm 1,7$ (1,0–5,0) мл, концентрация и общее количество сперматозоидов – $14,9 \pm 21,8$ (0,0–66,25) млн/мл и $50,4 \pm 77,7$ (0,0–265,0) млн соответственно. Олигоспермия отмечена у 2 (10%) пациентов. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток позволил обнаружить криптозооспермию при азооспермии и признаки нарушения профазы I мейоза.

Исследование сперматозоидов методом флуоресцентной *in situ* гибридизации выявило повышенную анеуплоидию (дисомию и нуллисомию по половым хромосомам, дисомию 18 и 21).

Заключение. У большинства мужчин с дисомией Y с нарушением фертильности отсутствует гоносомный мозаицизм, характерно нарушение сперматогенеза (необструктивная азооспермия или олигозооспермия), обусловленное блоком профазы I мейоза. Патогенная AZFc-делеция обнаружена только у одного пациента, имеющего сложный мозаицизм по Y-хромосоме. У части пациентов выявлены дополнительные генетические факторы нарушения сперматогенеза и мужской фертильности, что может объяснять фенотипическую вариативность.

Ключевые слова: азооспермия, дисомия Y, мужское бесплодие, олигозооспермия, сперматогенез, Y-хромосома

Для цитирования: Штаут М.И., Соловова О.А., Сорокина Т.М. и др. Комплексное генетическое и спермиологическое обследование пациентов с дисомией Y. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):73–85. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-73-85>

Complex genetic and semen examination in patients with the disomy Y

M.I. Shtaut¹, O.A. Solovova^{1, 2}, T.M. Sorokina¹, L.F. Kurilo¹, N.V. Oparina^{1, 2, 4}, N.V. Shilova¹, A.L. Chukhrova¹, A.V. Polyakov¹, V.B. Chernykh¹

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute ; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁴B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovsky Ln., Moscow 119991, Russia

Contacts: Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

Background. Among the syndromes with aneuploidy on the sex chromosomes (gonosomes), the Y chromosome dysomy presents the mildest phenotypic manifestation. Most 47,XYY patients are not developed reproductive system abnormalities. Some of them have spermatogenesis defects and in-/subfertility, but the prevalence of male infertility in patients with dysomy Y, is not known. The causes and factors of phenotypic variability, fertility disorders, the spermatogenesis and semen characteristics in patients with dysomy Y have not been sufficiently studied.

Aim. A comprehensive genetic examination, assessment of the state of spermatogenesis and spermatological defects in patients with dysomy Y.

Materials and methods. We examined 25 men with Y-chromosome dysomy. The age of the patients was 32 ± 10 (14–59) years. Chromosome analysis was performed on cultured peripheral blood lymphocytes using a standard cytogenetic method with GTG-staining. Fluorescent *in situ* hybridization was performed to analyze X and Y chromosomes, gonosomal mosaicism, as well as to evaluate sperm aneuploidy. The Y chromosome microdeletions were detected by multiplex polymerase chain reaction. A standard semen analysis was performed in accordance with the recommendations of the WHO Guidelines (2010). Quantitative karyological analysis of immature germ cells from the ejaculate sediment was performed according to our own previously developed method.

Results. Non-mosaic dysomy Y was diagnosed in 22 patients, including 21 men with karyotype 47,XYY, and one patient with additional chromosomal anomaly (Robertson translocation) – karyotype 46,XYY,der(13;14)(q10;q10). XYY/XY mosaicism was revealed in two patients, one has a complex Y chromosome mosaicism with a complete the AZFc (b2/b4) deletion. Pathogenic Y chromosome microdeletions were not found in other patients. In one man, the presence of dysomy Y was suspected according to the results of quantitative fluorescent polymerase chain reaction, but according to the results of cytogenetic examination, the presence of an isodicentric chromosome Yq – karyotype 46,X,psu dic(Y)(p11.3) was detected. Using whole exome sequencing in one azoospermic patient, a heterozygous variant c.653G>A(p.Gly218Asp) was detected in the SYCP2 gene, which encodes one of the proteins of the synaptonemal complex.

Azoospermia ($n = 9$, 45 %), oligoasthenoteratozoospermia ($n = 6$, 39 %), asthenoteratozoospermia ($n = 3$, 17 %), and asthenozoospermia ($n = 2$, 11 %) were diagnosed among 20 semen analysed patients. The volume of ejaculate was 2.7 ± 1.7 (1.0–5.0) ml, the concentration and total number of spermatozoa was 14.9 ± 21.8 (0.0–66.25), 50.4 ± 77.7 (0.0–265.0) millions, respectively. Oligospermia was observed in 2 (10%) patients. The quantitative karyological analysis of immature germ cells allowed to detect cryptozoospermia in azoospermic patients and defects of prophase I of meiosis.

Fluorescent *in situ* hybridization analysis revealed increased sperm aneuploidy (gonosomal dysomy and nullisomy, dysomy 18 and 21).

Conclusion. Most of infertile men with dysomy Y are non-mosaic, and characterized by defected spermatogenesis (non-obstructive azoospermia or oligozoospermia), due to meiotic arrest at prophase I. Pathogenic AZFc deletion was found in a patient with complex Y chromosome mosaicism. Additional genetic factors of male fertility and spermatogenesis defects were found in some patients, which may explain the phenotypic variability.

Keywords: azoospermia, dysomy Y, male infertility, oligozoospermia, spermatogenesis, Y chromosome

For citation: Shtaut M.I., Solovova O.A., Sorokina T.M. et al. Complex genetic and semen examination in patients with the disomy Y. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):73–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-73-85>

Введение

Дисомия Y — одна из наиболее частых хромосомных аномалий человека, совместимых с живорождением и имеющих наименее выраженное влияние на фенотип. Ее частоту в среднем оценивают как 1 случай на 1000 мужчин из общей популяции [1, 2]. Наличие дополнительной хромосомы Y в кариотипе у пациентов мужского пола было описано как синдром Джейкобса (Jacobs syndrome). Среди всех хромосомных заболеваний, в том числе синдромов с численными аномалиями половых хромосом (гоносом), дисомия по хромосоме Y имеет наиболее мягкое фенотипическое проявление [3, 4]. Для пациентов с дисомией Y характерен мужской фенотип, отличающийся высоким ростом, наличием «мягких» дисморфий, возможно развитие нервно-психических расстройств, гипотонии [5].

У большинства мужчин с кариотипом 47,XYU отмечают нормальное развитие половых органов по мужскому типу и сохранную фертильность [6], их физическое и половое развитие соответствует возрасту, при этом рост выше среднего [5]. Высокий рост при дисомии Y обусловлен наличием дополнительной копии X-Y-гомологичного гена *SHOX* (*short stature homeobox*; *MIM* *312865), расположенного в локусах Xp22.33/Yp11.31 и контролирующего рост трубчатых костей в длину до закрытия зон роста под действием половых гормонов в пубертатном периоде [7].

Многие случаи дисомии Y случайно выявляют при генетическом исследовании. Причиной обращения для проведения цитогенетического обследования у взрослых пациентов, как правило, является нарушение фертильности (бесплодие в браке или невынашивание беременности) [8]. Для большинства пациентов с кариотипом 47,XYU не характерно наличие мужского бесплодия, однако состояние репродуктивной системы и ее нарушения при дисомии Y недостаточно изучены. У части мужчин с дисомией Y отмечают нарушение фертильности, связанное с патозооспермией. Количество (%) сперматозоидов с анеуплоидией, в частности по половым хромосомам, у мужчин с дисомией Y выше, чем у фертильных мужчин с нормальным мужским кариотипом. Имеются сообщения о случаях хромосомных аномалий у потомства, но в целом для дисомии Y не характерно существенное повышение риска анеуплоидий у потомства [9]. Несмотря на то, что данная хромосомная аномалия является одной из наиболее распространенных анеуплоидий, состояние сперматогенеза, параметры эякулята, сперматологические нарушения у мужчин с дисомией Y, а также причины и факторы фенотипической вариабельности недостаточно изучены, поскольку комплексные исследования на крупных выборках пациентов не проводили.

Цель исследования — комплексное генетическое обследование, оценка состояния сперматогенеза и сперматологических нарушений у пациентов с дисомией Y.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 пациентов мужского пола, у которых обнаружена дисомия по Y-хромосоме. Возраст пациентов варьировал от 14 до 59 лет и в среднем составил 32 ± 10 лет. Пациенты были обследованы в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» по поводу планирования беременности, нарушений физического развития и/или фертильности.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Все пациенты или их законные представители дали письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Анализ кариотипа выполняли с помощью стандартного цитогенетического исследования на препаратах метафазных хромосом, приготовленных из культивированных лимфоцитов периферической крови с использованием GTG-окрашивания. Для верификации и уточнения мозаицизма, обнаруженного при стандартном цитогенетическом исследовании, выявления скрытого мозаицизма по половым хромосомам, а также определения структурных аномалий Y-хромосомы выполняли флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) с использованием ДНК-зондов для центральных районов хромосом X и Y (DXS1 и DYZ3 соответственно), локуспецифичного зонда LSI SRY и гетерохроматиновой области Yq12 (DYZ1) (Kreatech FISH probes, Kreatech Biotechnology B.V., Нидерланды).

Исследование анеуплоидии в сперматозоидах (по хромосомам 13, 18, 21, X и Y) выполняли с помощью FISH с использованием ДНК-зондов для хромосом X (SE X/DXZ1) и Y (SE Y/DYZ3), хромосомы 18 (SE 18/D18Z1) и хромосом 13 и 21 (13(13q14)/21(21q22)) (Kreatech FISH probes, Kreatech Biotechnology B.V., Нидерланды). Для каждого образца анализировали около 2000 клеток. В качестве референсных значений по частоте анеуплоидии взяты данные обследования фертильных мужчин с нормозооспермией и нормальным кариотипом 46,XY из предыдущего исследования [10].

Микроделеции Y-хромосомы анализировали с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами для локусов *SRY* и *ZFX/ZFY* (локус Yp11.3); sY84, sY86, sY615 (регион AZFa), sY127, sY134 (регион AZFb), sY254 и sY255 (регион AZFc) в соответствии с набором маркеров, рекомендованным лабораторным Руководством для детекции делеций в локусе AZF (Yq11.2) [11]. Некоторым пациентам выполняли дополнительное молекулярно-генетическое исследование, используя метод количественной флуоресцентной ПЦР (КФ-ПЦР), а также дополнительное тестирование на частичные делеции регионов AZF с помощью мультиплексной ПЦР с праймерами к локусам: sY1251, sY1317, sY1316, sY1234, sY1231 (регион AZFa), sY1302, sY121, sY1237, sY124, sY235 (регион



AZFb), sY1291, sY1192, sY1197, sY1206, sY1125 и sY142 (регион AZFc) [11]. Поиск частых патогенных вариантов в гене *CFTR* выполняли с помощью метода полиморфизма длин амплифицированных фрагментов, MLPA- и ПЦР-анализа IVS9Tn-полиморфного локуса (методика описана ранее) [12].

Спермиологическое исследование проводили в соответствии с рекомендациями общепринятого лабораторного Руководства Всемирной организации здравоохранения (2010) [13]. Количественный кариологический анализ (ККА) незрелых половых клеток (НПК) из осадка эякулята выполняли согласно разработанному ранее собственному методу (патент проф. Л.Ф. Курило № RU 2328736 C1 от 10.07.2008) [14].

Результаты

По результатам стандартного цитогенетического исследования у 21 (84 %) из 25 пациентов выявлена немозаичная форма дисомии Y, в том числе у 20 мужчин определен кариотип 47,XY, у 1 мужчины (пациент 20) обнаружено наличие дополнительной, не связанной с дисомией, хромосомной аномалии (робертсоновской транслокации) – кариотип 46,XY,der(13;14)(q10;q10) (табл. 1). Мозаичная форма дисомии Y с простым мозаицизмом выявлена у 2 мужчин (пациенты 7 и 24), имеющих кариотипы mos 47,XY[10]/46,XY[5] и mos 47,XY[12]/46,XY[28] соответственно. У одного пациента 14 лет (пациент 18), у которого были диагностированы гоносомное нарушение формирования пола, гипоплазия тестикул, гипогонадотропный гипогонадизм, в лимфоцитах периферической крови и клетках буккального эпителия обнаружен сложный мозаицизм по хромосоме Y с наличием клеточных линий с ди- и трисомией Y (см. табл. 1). У остальных пациентов, обследованных с помощью методов FISH, КФ-ПЦР или хромосомного микроматричного анализа, наличия мозаицизма по половым хромосомам не выявлено.

У 3 пациентов присутствие дополнительной копии хромосомы Y в геноме выявлено с помощью молекулярно-генетического исследования, в том числе у двух обследованных (пациенты 1 и 25) наличие дисомии Y предположено по результатам КФ-ПЦР (см. табл. 1). По данным цитогенетического исследования у одного из них (пациент 1) кариотип определен как 47,XY, у другого (пациент 25) обнаружено наличие псевдоцентрической хромосомы по длинному плечу Y-хромосомы – кариотип 46,X,psu dic(Y)(p11.3). У третьего пациента (пациент 21) наличие дисомии Y предположили на основании данных хромосомного микроматричного анализа (arrayCGH) – молекулярный кариотип: arr[GRCh37] (X)×1,Yp11.31q11.23(2650140_28799937)×2, что свидетельствовало об удвоении всей эухроматийной области региона MSY (male specific region of Y chromosome) (см. табл. 1).

Из 16 пациентов, обследованных на наличие микроделеций Y-хромосомы, патогенная микроделеция (полная делеция AZFc/Yq11.223-региона) выявлена только у одного пациента (пациент 18) со сложным мозаицизмом по хромосоме Y (см. табл. 1). У 3 мужчин обнаружена частичная делеция региона AZFc – b2/b3 (делеция локуса sY1192), которая является полиморфным (т. е. непатогенным) микроделеционным вариантом Y-хромосомы, характерным для ее N-гаплогруппы [15].

Ни у одного из 6 пациентов, обследованных на частые патогенные варианты в гене *CFTR*, не обнаружено вариантов нуклеотидной последовательности, связанных с развитием муковисцидоза, у 1 мужчины (пациент 25) обнаружено гетерозиготное носительство во аллельного варианта 5T (см. табл. 1).

Результаты исследования образцов семенной жидкости были следующими: объем эякулята составил $2,7 \pm 1,7$ (1,0–5,0) мл, pH эякулята – $7,4 \pm 0,3$ (7,0–8,0), вязкость эякулята – $5,5 \pm 5,3$ (2–18) мм, концентрация сперматозоидов – $14,9 \pm 21,8$ (0,0–66,25) млн/мл, общее количество сперматозоидов в эякуляте – $50,4 \pm 77,7$ (0,0–265,0) млн. У пациентов с наличием достаточного для анализа количества сперматозоидов доля направленно прогрессивно (PR) и непрогрессивно (NP) подвижных сперматозоидов составила 18 ± 12 (3–32) %, доля живых сперматозоидов – 90 ± 8 (76–98) %, доля морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте – $3,9 \pm 3,0$ (0–9) %. При исследовании атипичных форм сперматозоидов не обнаружено специфических форм морфологической атипичности гамет.

По результатам стандартного спермиологического анализа, выполненного у 20 пациентов, установлены следующие диагнозы (формы патозооспермии): азооспермия ($n = 9$, 45 %), олигоастенотератозооспермия ($n = 6$, 30 %), астенотератозооспермия ($n = 3$, 15 %), астенозооспермия ($n = 2$, 10 %) (см. рисунок, см. табл. 1). Наличие нормальных значений по всем основным параметрам эякулята (концентрации, общему количеству, подвижности и морфологии сперматозоидов) не обнаружено ни в одном из исследованных образцов семенной жидкости (табл. 2).

Количественный кариологический анализ НПК выполнен у 5 пациентов, в том числе у 3 мужчин с кариотипом 47,XY, одного пациента с мозаицизмом 47,XY/46,XY и мужчины с кариотипом 46,X,psu dic(Y)(p11.3) (см. табл. 2). У двух из них обнаружены астенотератозооспермия (пациенты 19 и 23) и повышенный индекс НПК (10 и 11 % соответственно, при норме от 2 до 4 %), а также повышение доли (%) сперматоцитов на стадиях прелептотены-зиготены, пахитены и диплотены, что свидетельствует о затруднении прохождения НПК профазы I мейоза. У третьего мужчины (пациент 24), у которого была отмечена астенозооспермия, индекс НПК не превышал референсного

Таблица 1. Результаты генетического и спермиологического обследования пациентов с дисомией Y (n = 25)
Table 1. Results of genetic examination and semen analysis in patients with the disomy Y (n = 25)

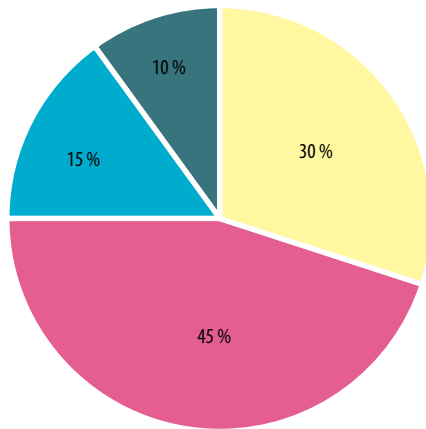
Код пациента Patient code	Возраст, лет Age, year	Клинический диагноз/фенотип Clinical diagnosis/phenotype	Сперматологический диагноз Spermatological diagnosis	Карิโอтип (СПИ) Karyotype	FISH/ КФ-ПЦР FISH/ QF-PCR	AZF	CFTR
1	34	Б1, мужской фактор Male infertility	Олигоастенотератозооспермия Severe oligoasthenoteratozoospermia	47,XY	XY (КФ-ПЦР) (QF-PCR)	N	н. и. п. е.
2	30	Б1, мужской фактор Male infertility	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	47,XY	н. и. п. е.	N	н. и. п. е.
3	36	Мужское бесплодие, НОА, гипоплазия яичек, гипергонадотропный гипогонадизм Male infertility, NOA, testicular hypoplasia, hypergonadotropic hypogonadism	Азооспермия Azoospermia	47,XY	н. и. п. е.	del b2/b3	н. и. п. е.
4	39	Б1, мужской фактор Male infertility	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	47,XY	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
5	25	Б1, мужское бесплодие, НОА Male infertility, NOA	Азооспермия/криптозооспермия Azoospermia/cryptozoospermia	47,XY	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
6	28	Б1, мужской фактор Male infertility	н. и. п. е.	47,XY	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
7	32	Б1, мужской фактор Male infertility	н. и. п. е.	mos 47,XY[10]/ 46,XY[5]	н. и. п. е.	N	N/N, 7T/7T
8	28	Мужское бесплодие, НОА, гипергонадотропный гипогонадизм Male infertility, NOA, hypergonadotropic hypogonadism	Азооспермия Azoospermia	47,XY	XY (FISH)	N	н. и. п. е.
9	59	Б1, мужской фактор; родился ребенок, умер на 11-е сутки (кариотип не анализирован) Male infertility; a child was born, died on day 11 (karyotype not analyzed)	Астенозооспермия Asthenozoospermia	47,XY	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
10	22	Б1, мужской фактор, микропенис, гипоплазия яичек, ожирение II степени, недостаточность интеллектуального развития Male infertility, micropenis, testicular hypoplasia, class II obesity, intellectual disability	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	47,XY	н. и. п. е.	N	н. и. п. е.
11	33	Б1, мужское бесплодие, НОА Male infertility, NOA	Азооспермия Azoospermia	47,XY	н. и. п. е.	N	н. и. п. е.
12	29	Б1, мужское бесплодие, НОА, гипергонадотропный гипогонадизм, гипоплазия тестикул, макросомия, тикозный гиперкинез, ожирение II степени Male infertility, NOA, hypergonadotropic hypogonadism, testicular hypoplasia, macrosomia, tic hyperkinesia, class II obesity	Азооспермия Azoospermia	47,XY	н. и. п. е.	N	н. и. п. е.
13	30	Б1, мужское бесплодие, НОА, гипергонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия Male infertility, NOA, hypergonadotropic hypogonadism, hyperprolactinemia	Азооспермия Azoospermia	47,XY	н. и. п. е.	N	н. и. п. е.
14	35	Б1, мужское бесплодие, НОА, гипергонадотропный гипогонадизм, гипоплазия яичек Male infertility, NOA, hypergonadotropic hypogonadism, testicular hypoplasia	Азооспермия (ранее – олигоастенотера- тозооспермия тяжелой степени) Azoospermia (previously – severe oligoasthenoteratozoospermia)	47,XY	н. и. п. е.	N	N/N



Окончание табл. 1
End of table 1

Код пациента Patient code	Возраст, лет Age, year	Клинический диагноз/фенотип Clinical diagnosis/phenotype	Сперматологический диагноз Spermatological diagnosis	Каротиоп (СЦИ) Karyotype	FISH/ КФ-ПЦР FISH/ QF-PCR	AZF	CFTR
15	40	БП, мужской фактор. Метаболический синдром, ожирение. Имеет сына 11 лет Male infertility. Metabolic syndrome, obesity. Has a 11-year-old son	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	47,XYX	н. и. п. е.	del b2/b3	н. и. п. е.
16	37	БП, мужской фактор Male infertility	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	47,XYX	н. и. п. е.	н. и. п. т.	н. и. п. и.
17	41	БП, мужское бесплодие, НОА Male infertility, NOA	Азооспермия/криптозооспермия Azoospermia/cryptozoospermia	47,XYX	н. и. п. е.	del b2/b3	N/N, 7T/7T
18	14	Гonosомное нарушение формирования пола, задержка полового развития, гипогонадотропный гипогонадизм, гипоплазия яичек Sex chromosome disorder of sex development, delayed sexual maturation, hypogonadotropic hypogonadism, testicular hypoplasia	н. и. п. е.	mos 45,X[20]/ 47,XY[11]/ 46,XY[3]	X (71,7 %)/XY (18,9 %)/XXY (8,9 %)/XXY (0,6 %) – J/L	del b2/b4 (AZFc)	н. и. п. е.
19	26	БП, мужской фактор. Кровнородственный брак, у супруги беременность 6 нед, зачатие естественным путем. Secondary infertility, male factor. Consanguine marriage, wife is 6 weeks pregnant, natural conception	Олигоспермия, астенотератозооспермия Oligospermia, asthenoteratozoospermia	47,XYX	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
20	41	В анамнезе замершая беременность у супруги Secondary infertility, male factor. Wife previously had a missed miscarriage	н. и. п. е.	46,XXY,der(13;14) (q10;q10)	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
21	21	Дисплазия скелета, стигмы дизэмбриогенеза. Высокий рост, дисплазия скелета. Особенности психики. Сниженный интеллект, особенности поведения. В браке не состоит, детей нет Skeletal dysplasia, stigmas of dysembryogenesis. Tall height, skeletal dysplasia. Psychological issues. Low intellect, behavioral issues. Not married, no children	н. и. п. е.	47,XYX Молекулярный каротиоп: Molecular karyotype: arrYp11.31q11.23 (2650140- 28799937)×2	XXY (FISH)	N	н. и. п. е.
22	32	БП, мужское бесплодие IFI, male infertility	Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	47,XYX	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
23	20	БП, мужское бесплодие IFI, male infertility	Олигоспермия, астенотератозооспермия Oligospermia, asthenoteratozoospermia	47,XYX	н. и. п. е.	н. и. п. е.	н. и. п. е.
24	53	Невынашивание беременности у супруги, рост 165 см, вес 75 кг Recurrent pregnancy loss in wife, height 165 cm, weight 75 kg	Астенозооспермия Asthenozoospermia	mos 47,XXY[12]/ 46,XY[28]	XXY (40 %)/XY (60 %) – J/L; XXY (95 %)/XY (5 %) – BЭ/BE	N	н. и. п. е.
25	26	БП, необструктивная азооспермия, хронический левосторонний орхит. Рост 183 см, вес 85 кг. Особенности психики IFI, nonobstructive azoospermia, chronic left-sided orchitis. Height 183 cm, weight 85 kg. Psychological issues	Азооспермия Azoospermia	46,X,psu dic(Y) (p11.3)	XXY (КФ-ПЦР) (QF-PCR)	N	N/N, 5T/7T

Примечание. СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование; FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация; КФ-ПЦР – количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция; БП – первичное бесплодие; БП – вторичное бесплодие; НОА – необструктивная азооспермия; н. и. – не исследовали; J – лимфоциты; BЭ – буккальный эпителий.
Note. FISH – fluorescent *in situ* hybridization; QF-PCR – quantitative fluorescence-polymerase reaction; NOA – nonobstructive azoospermia; н. е. – not examined; L – lymphocytes; BE – buccal epithelium.



Олигоастенотератозооспермия / Oligoasthenoteratozoospermia
Астенотератозооспермия / Asthenoteratozoospermia
Азооспермия / Azoospermia
Астенозооспермия / Asthenozoospermia

Структура сперматологических диагнозов (форм патозооспермии) у пациентов с дисомией Y
Spermatological diagnoses (forms of pathozoospermia) in patients with dysomy Y

значения и составил 1,8 %, не выявлено признаков нарушения прохождения стадий мейоза и повышения частоты дегенерации НПК. У остальных двух мужчин (пациенты 5 и 25), которым выполнен ККА НПК, по данным стандартного спермиологического исследования диагностирована азооспермия. Индекс НПК у них не рассчитывали из-за недостаточного количества сперматозоидов, обнаруженных в эякуляте (см. табл. 2). При этом криптозооспермия у них была диагностирована именно благодаря использованию данного метода. Таким образом, наличие единичных сперматозоидов в осадке эякулята выявлено у 2 из 9 пациентов с необструктивной формой азооспермии. У 1 мужчины с азооспермией (пациент 5) в осадке эякулята обнаружено только 9 НПК, все из которых были представлены сперматоцитами II и сперматидами. Такое малое количество НПК не позволило достоверно оценить наличие или отсутствие нарушений прохождения различных стадий мейоза. У другого мужчины с азооспермией (пациент 25) и псевдоцентрической хромосомой Y в осадке эякулята обнаружено достаточно большое количество НПК ($n = 294$), что позволило оценить проходимость сперматогенными клетками стадий мейоза, выявить его блок на стадиях профазы I, преимущественно в пахитене (см. табл. 2).

У одного из обследованных нами мужчин с дисомией Y (пациент 8) с первичным мужским бесплодием диагностированы необструктивная форма азооспермии и гипергонадотропный гипогонадизм (см. табл. 1). Рост пациента – 187 см, масса тела – 85 кг, уровень гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующий гормон – нормальные показатели, фолликулостимулирующий

гормон – 18,6 мМе/мл (повышен), общий тестостерон – 2,98 нмоль/мл (норма), ингибин B – 22,7 пг/мл (понижен). Кариотип по лимфоцитам периферической крови – 47,XY. По результатам дополнительного молекулярно-генетического исследования гоносомного мозаицизма в лимфоцитах и клетках буккального эпителия не выявлено. С помощью полноэкзомного секвенирования (WES) у данного пациента в гене *SYCP2* обнаружен не описанный ранее гетерозиготный вариант с.653G>A (p. Gly218Asp). Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. Данный вариант выявлен у отца пациента, поэтому, вероятно, он не является патогенным. В анамнезе пациента отмечено выполнение тестикулярной биопсии, результаты гистологического исследования свидетельствовали о сохранности сперматогенеза в некоторых извитых канальцах.

У одного пациента с кариотипом 47,XY (пациент 2), у которого диагностирована олигоастенотератозооспермия, с помощью метода FISH выполнен анализ анеуплоидии по половым хромосомам (X и Y) и аутосомам (13, 18 и 21) в сперматозоидах (табл. 3).

Выявлена более высокая по сравнению с контрольной группой (референсными значениями) частота анеуплоидии по гоносомам за счет увеличения количества гамет с XX- и YY-набором гоносом (0,32 и 0,30 % соответственно), а также с нуллисомией по половым хромосомам (0,57 %) (см. табл. 3). Кроме того, у данного пациента отмечено большее (примерно в 2 раза) количество гамет с анеуплоидией по хромосомам 18 и 21, преимущественно за счет повышенной частоты дисомии (0,16 и 0,59 % соответственно).

Обсуждение

Несмотря на высокую частоту дисомии Y, данную хромосомную аномалию зачастую не выявляют или обнаруживают случайно при цитогенетическом исследовании. Это обусловлено тем, что у пациентов без выраженных клинических признаков дисомии Y или с мягкими ее фенотипическими проявлениями (при отсутствии умственной отсталости, врожденных пороков развития, аномалий строения гениталий и мужского бесплодия) трудно заподозрить наличие хромосомной аномалии, а ее диагностика по данным клинического обследования без проведения анализа кариотипа невозможна. Дисомия Y и более редкие случаи полисомии по хромосоме Y описаны у пациентов с мужским бесплодием, в том числе с азооспермией и олигозооспермией, у пациентов с гипогонадизмом и другими наследственными заболеваниями. У многих пациентов с дисомией Y данную хромосомную аномалию обнаруживают случайно, а причиной для генетического обследования являются другие наследственные заболевания или генетически обусловленные нарушения (глухота, врожденная дисфункция коры надпочечников).



Таблица 2. Результаты количественного кариологического анализа (ККА) незрелых половых клеток (НПК) из осадка эякулята у пациентов с дисомией Y
Table 2. Results of the quantitative karyological analysis (QKA) of immature germ cells (IGCs) from ejaculate sediment in patients with the dysomy Y

Параметр ККА НПК Parameter of QKA IGCs	Референсные значения* Reference value*	Пациент 5 (азооспермия/ криптозооспермия) Patient 5 (azoospermia/ cryptozoospermia)	Пациент 19 (астенотератозооспермия) Patient 19 (asthenoteratozoospermia)	Пациент 23 (астенотератозооспермия) Patient 23 (asthenoteratozoospermia)	Пациент 24 (астенотератозооспермия) Patient 24 (asthenoteratozoospermia)	Пациент 25 (азооспермия/ криптозооспермия) Patient 25 (azoospermia/ cryptozoospermia)
Индекс НПК, % IGCs index, %	2–4	Не рассчитывали** (128 сперматозоидов и 9 НПК) Was not calculated** (128 spermatozoa and 9 IGCs)	10,0	11,0	1,8	Не рассчитывали** (6 сперматозоидов и 294 НПК) Was not calculated** (6 spermatozoa and 294 IGCs)
Прелетоптена-зиготена I, % Preleptotene-zygotene I, %	0,66 ± 0,16	0,0	4,4	1,0	0,0	1,4
Пахитена I, % Pachytene I, %	0,45 ± 0,10	0,0	8,0	5,0	1,0	6,0
Диплотена I, % Dyplotene I, %	1,11 ± 0,26	0,0	5,3	2,0	1,0	1,0
Метафаза I и II, % Metaphase I and II, %	0,04 ± 0,02	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Сперматогциты II и сперматиды, % Spermatoocytes II and spermatoids, %	91,99 ± 0,89	100	82,3	88,0	92,0	85,0
Неразошедшиеся ядра в сперматогцитах II и сперматидях, % Non-disjunction of nuclei in spermatoocytes II and spermatoids, %	22,98 ± 2,65	0,0	10,0	9,0	4,0	36,0
Неидентифицируемые ядра НПК, % Unidentified nuclei of IGCs, %	5,85 ± 0,85	0,0	0,0	4,0	6,0	6,6

* Референсные значения параметров ККА НПК взяты из сообщения Л.Ф. Курило и соавт. [26]. ** Индекс НПК не рассчитывали из-за недостаточного количества половых клеток, обнаруженных в осадке эякулята.

* The reference values of the parameters of the QKA IGCs was taken from the message of L.F. Kurilo et al. [26]. ** IGCs index was not calculated due to insufficient number of germ cells in ejaculate sediment.

Таблица 3. Частота анеуплоидии по хромосомам 13, 18, 21, X и Y в сперматозоидах пациента с дисомией Y и фертильных 46,XY-мужчин (контроль)
Table 3. The frequency of sperm aneuploidy for chromosomes 13, 18, 21, X and Y in patient with dysomy Y and fertile men (control)

Хромосомный набор в сперматозоидах Sperm genotypes	Пациент 2 (47,XY), % Patient 2 (47,XY), %	Мужчины 46,XY с нормозооспермией (контрольная группа)*, % Normozoospermic 46,XY males (control group)*, %
23,X	50,08	50,07 ± 0,58
23,Y	48,33	49,17 ± 0,50
24,XY	0,19	0,17 ± 0,11
24,XX	0,32	0,04 ± 0,02
24,YY	0,30	0,06 ± 0,02
22,-X/Y	0,57	0,29 ± 0,08
46,XY	0,03	0,20 ± 0,14
46,XX	0,05	0,06 ± 0,03
46,YY	0,11	0,08 ± 0,05
47,XXY	0,01	0,00 ± 0,00
Всего по гоносомам Sex chromosome aneuploidy	1,38	0,90 ± 0,17
Нуллисомия 13 Nullisomy 13	0,09	0,13 ± 0,03
Дисомия 13 Dysomy 13	0,09	0,11 ± 0,04
Нуллисомия 18 Nullisomy 18	0,16	0,09 ± 0,01
Дисомия 18 Dysomy 13	0,16	0,05 ± 0,02
Нуллисомия 21 Nullisomy 21	0,39	0,22 ± 0,07
Дисомия 21 Dysomy 13	0,59	0,20 ± 0,08
Диплоидные Diploid	0,20	0,40 ± 0,18

*Контрольная группа – здоровые мужчины, являющиеся донорами спермы и/или имеющие нормозооспермию [16].

Примечание. Жирным шрифтом отмечены значения, в 2 и более раза превосходящие референсные.

*Control group – healthy males serving as sperm donors and/or having normozoospermia [16].

Note. Values exceeding reference values 2 or more-fold are shown in bold.

чечников, умственная отсталость и др.) [4, 17]. В литературе описаны и другие фенотипические особенности дисомии Y (не отмеченные в нашей работе), такие как макроцефалия, макроорхидизм, гипотония, гипертелоризм и тремор [2].

В большинстве случаев дисомию Y в регулярной или мозаичной форме диагностируют у пациентов мужского пола и крайне редко у пациентов с двойственным развитием гениталий и пациентов женского пола с нарушением формирования пола, в частности крайне редкими вариантами синдрома Шерешевского–

Тернера и Y-позитивной дисгенезии гонад, например 45,X/47,XY и 47,XY [17]. В исследованной нами выборке у одного пациента обнаружен сложный мозаицизм по Y-хромосоме. У него диагностированы гоносомное нарушение формирования пола, задержка полового развития, гипергонадотропный гипогонадизм, гипоплазия яичек. Хотя у данного пациента выявлена клеточная линия с дисомией Y, его аномалия кариотипа, собственно, не является синдромом дисомии Y. Кроме того, несмотря на наличие удвоенного материала хромосомы Y, нельзя констатировать



дисомию у пациентов с дицентрическими Y-хромосомами. Данные аномалии относятся к гоносомным нарушениям формирования пола и характеризуются нарушениями дифференцировки гонад, формирования пола и гаметогенеза. Очевидно, что некоторые случаи дисомии Y могут быть связаны с гоносомным мозаицизмом, в том числе скрытым мозаицизмом по хромосоме Y, что отчасти может обуславливать фенотипическую вариабельность и различия в клинической картине. Для мозаицизма по Y-хромосоме характерна выраженная межтканевая вариабельность клеточных линий с различным набором гоносом [18], поэтому исследование кариотипа только по лимфоцитам периферической крови у мозаиков может не выявить наличия клеток с различным набором гоносом. Кроме того, дополнительными генетическими факторами клинической вариабельности могут быть вариации числа копий (CNV) и генные варианты, затрагивающие гены/локусы, вовлеченные в дифференцировку и формирование пола, регуляцию гонадо- и гаметогенеза.

Следует отметить, что в фенотипических проявлениях и отчасти их генотипе синдром 47,XYU имеет некоторое сходство с синдромом Клайнфельтера. Так, первичное мужское бесплодие, обусловленное тяжелым нарушением сперматогенеза и необструктивной азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени, а также гипергонадотропный гипогонадизм, характерные для синдрома Клайнфельтера, присутствуют только у некоторых мужчин с дисомией Y [19]. Определенное сходство между индивидуумами с кариотипом 47,XYU и кариотипом 47,XXY обусловлено увеличением (трипликацией) дозы генов, расположенных в псевдоаутосомном регионе 1 (PAR1), а также других X-Y-гомологических генов.

Установлено, что мужчины с кариотипом 47,XYU реже становятся отцами, чем мужчины контрольной группы (здоровые мужчины без дисомии Y) [20]. В литературе имеется небольшое количество работ, в которых репродуктивную систему и фертильность изучали в крупных выборках мужчин с дисомией Y [2, 6, 8, 20]. В одном из наиболее крупных исследований ретроспективно проанализированы собранные с 1960 по 2014 г. данные о различных клинических характеристиках 251 пациента с дисомией Y из Дании [20]. Из них 223 мужчины имели немозаичную форму дисомии Y, 28 пациентов являлись мозаиками. У пациентов с дисомией Y была отмечена повышенная частота крипторхизма (6 % против 2 % в контрольной группе). Количество сперматозоидов у мужчин с 47,XYU варьировало от нормальных показателей (нормозооспермии) до азооспермии. В исследовании установлено, что мужчины с кариотипом 47,XYU имеют повышенный риск бесплодия – 14 % (29/205). Для сравнения: это имело место только в 2 % случаев в контрольных

группах [20]. В исследованной нами выборке пациентов с дисомией Y выявлена высокая частота нарушения фертильности, связанного с азооспермией и олигозооспермией, которые были диагностированы у 15 (75 %) из 20 сперматологически обследованных пациентов. По крайней мере у 16 (64 %) из 25 обследованных в нашей работе пациентов диагностированы признаки гипоплазии и/или гипофункции яичек, у некоторых – признаки выраженного дефицита маскулинизации, гипогонадизма. В литературе описаны случаи аномалий развития половых органов по мужскому типу (микропенис, крипторхизм, гипоспадия) у пациентов с дисомией Y [21, 22]. Это позволяет предположить, что у части пациентов с дисомией Y имеются дефекты развития и/или функции яичек, приводящие к нарушению полового развития, гипогонадизму, угнетению сперматогенеза и мужскому бесплодию или снижению фертильности. При сравнении функции яичек у мальчиков с кариотипом 47,XYU и мальчиков с нормальным мужским кариотипом (46,XY) обнаружено, что у пациентов с дисомией Y уровень ингибина В (гормона, синтезируемого в клетках Сертоли) значительно ниже, чем в норме [20]. Предполагают, что это может быть связано с риском нарушения сперматогенеза у взрослых мужчин с дисомией Y.

Одним из возможных негативных факторов влияния дисомии Y на мужскую фертильность и сперматогенез является нарушение мейотической конъюгации и рекомбинации хромосом в половых клетках [23]. Наличие в кариотипе дополнительной Y-хромосомы в сперматоцитах I затрудняет формирование нормального полового X-Y-бивалента в профазе I мейоза, вызывая активацию апоптотических процессов в незрелых мужских половых клетках, что снижает продукцию и качество мужских гамет, приводя к олигозооспермии и мужскому бесплодию или снижению фертильности [23]. У самцов с набором гоносом XYU отмечена высокая частота дегенерации сперматоцитов I при небольшом количестве анеуплоидных гамет [24]. Вероятно, это обусловлено нарушением прохождения сперматоцитами мейотических делений, приводящим к активации апоптоза и последующей гибели НПК в извитых семенных канальцах [25].

Состояние сперматогенеза и прохождения стадий мейоза у пациентов с дисомией Y впервые было оценено в нашем исследовании с помощью ККА НПК. У 3 из 4 пациентов с дисомией Y, которым выполнен данный анализ, выявлены признаки нарушения прохождения мейоза. Так, при нормальной концентрации сперматозоидов по данным ККА НПК повышен индекс НПК (10 и 11 %), что отражает большее число НПК в осадке эякулята, чем у доноров с нормальной фертильностью [26]. Повышенные по сравнению с референсными значения количества (%) клеток на стадиях профазы I мейоза отражают признаки нарушений



сперматогенеза. Возможно, это связано с дефектами формирования синаптонемного комплекса и процессов, необходимых для мейотической рекомбинации [27, 25].

Тяжелая степень поражения сперматогенеза, выявленная у пациента с псевдодисцентрической хромосомой Y, обусловлена нарушением X-Y-конъюгации и мейотической рекомбинации из-за структурной аномалии Y-хромосомы. Поскольку в ней точка разрыва располагается в дистальной части короткого плеча, это существенно затрудняет конъюгацию хромосом X и Y в сперматоцитах I, в норме преимущественно происходящей в регионах PAR1. Несмотря на то что в кариотипе удвоено количество материала Y-хромосомы, данная аномалия Y-хромосомы является структурным, а не численным хромосомным нарушением, и по сути, не является истинной дисомией Y [28, 29]. Нарушение X-Y-конъюгации и рекомбинации затрудняет прохождение стадий профазы мейоза I, приводя к массовой гибели сперматогенных клеток, что ведет к необструктивной форме азооспермии и первичному мужскому бесплодию.

Численные аномалии половых хромосом в гаметах возникают в результате аномалий мейотической сегрегации хромосом в гаметогенезе у родителей. Дисомия по Y-хромосоме возникает из-за Y-Y-нерасхождения в сперматогенезе отца, реже она происходит в результате постзиготической митотической ошибки [24, 25]. У обследованного нами пациента с кариотипом 47,XYU частота анеуплоидии в гаметах несколько выше по сравнению с референсными показателями (здоровых мужчин с нормальным кариотипом). Обнаружено большее количество сперматозоидов как с анеуплоидией по гоносомам, так и по аутосомам, в частности с дисомией YY и нуллисомией по гоносомам (т. е. не содержащих ни X-, ни Y-хромосому), а также гамет с дисомией X, 18, 21. Другие исследователи также отмечают у мужчин с дисомией Y повышенное количество анеуплоидных сперматозоидов, при этом частота анеуплоидии у пациентов с бесплодием несколько выше, чем у фертильных [30–33]. У обследованного нами пациента частота анеуплоидии по половым хромосомам суммарно составила 1,38 % (см. табл. 3). По данным других авторов, анеуплоидия в сперматозоидах мужчин с дисомией Y варьирует в диапазоне от 0,02 % с XX-дисомией, 0,01 % с дисомией YY, 0,24 % с дисомией XY до 17–19 % суммарно, преимущественно за счет повышенного количества гамет с дисомией XY [31, 32]. Однако частота гамет с кариотипом 24,YY и 24,XY и другими вариантами анеуплоидии значительно ниже ожидаемой, что указывает на прегаметический отбор анеуплоидных незрелых половых клеток [3, 33]. Поскольку у мужчин с дисомией Y имеется фенотипическая и клиническая вариабельность, в том числе в отношении частоты

анеуплоидии, вероятно, это может быть связано с наличием гоносомного мозаицизма с наличием клеточной линии с нормальным мужским кариотипом (46,XY), скрытого межклеточного и/или внутригонадного мозаицизма, а также различием в генотипах, состоянии сперматогенеза и других факторах.

Следует обратить внимание на то, что, если оплодотворение произойдет с участием сперматозоида с дисомией Y, то данный синдром может быть передан ребенку от отца с дисомией Y. Так как у пациентов с дисомией отмечена несколько повышенная частота анеуплоидии в сперматозоидах не только по половым хромосомам, но и по аутосомам, это может быть одним из факторов снижения фертильности. Однако значительного повышения частоты анеуплоидии у большинства пациентов с дисомией Y не отмечено [8], соответственно, данный фактор нарушения фертильности является дополнительным, но не основным. Необходимо учитывать то, что частота анеуплоидии напрямую связана с наличием и выраженностью нарушения мейоза и сперматогенеза, в частности с наличием олигозооспермии, а также дополнительных патогенных факторов, например нарушений формирования пола, дополнительных хромосомных аномалий, генных вариантов, влияющих на прохождение процессов мейоза, а не только собственно с наличием дисомии Y. Таким образом, очевидно, что нарушение фертильности у мужчин с кариотипом 47,XYU может иметь более сложный механизм. Несмотря на это, наличие данной аномалии кариотипа у мужчины является одним из показаний для проведения пренатальной диагностики или преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии [27].

Заключение

У мужчин с дисомией Y нарушение фертильности связано с наличием патозооспермии. У 2/3 пациентов в исследуемой выборке отмечены признаки нарушения сперматогенеза (азооспермия или олигозооспермия), вероятно обусловленного блоком профазы I мейоза. За исключением 2 пациентов (с робертсоновской транслокацией и с патогенной AZFc-делецией), у пациентов исследованной выборки не обнаружено каких-либо генетических нарушений (помимо аномалии кариотипа), связанных с нарушением мужской фертильности, в частности скрытого гоносомного мозаицизма, патогенных микроделеций Y-хромосомы и патогенных вариантов в гене *CFTR*, негенетических причин бесплодия. Следует учитывать то, что нарушения фертильности сперматогенеза у мужчин с дисомией Y могут быть вызваны другими причинами или патогенными факторами, поэтому таким пациентам необходимо выполнять дополнительное, комплексное клиническое и генетическое обследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jacobs P.A., Melville M., Ratcliffe S. et al. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 1974;37(4):359–76. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1974.tb01843.x
- Bardsley M.Z., Kowal K., Levy C. et al. 47,XXX syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr* 2013;163(4):1085–94. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.037
- McKinlay Gardner R.J., Armour D.J. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 5th edn. Oxford University Press, 2018. 1268 p.
- Gravholt C.H., Ferlin A., Gromoll J. et al. New developments and future trajectories in supernumerary sex chromosome abnormalities: a summary of the 2022 3rd International Workshop on Klinefelter Syndrome, Trisomy X, and XYY. *Endocr Connect* 2023;12(3):e220500. DOI: 10.1530/EC-22-0500
- Kim I.W., Khadiolkar A.C., Ko E.Y., Sabanegh E.S. Jr. 47,XXX syndrome and male infertility. *Rev Urol* 2013;15(4):188–96.
- Borjian Boroujeni P., Sabbaghian M., Vosough Dizaji A. et al. Clinical aspects of infertile 47,XXX patients: a retrospective study. *Hum Fertil (Camb)* 2019;22(2):88–93. DOI: 10.1080/14647273.2017.1353143
- Ogata T., Matsuo N. Sex chromosome aberrations and stature: deduction of the principal factors involved in the determination of adult height. *Hum Genet* 1993;91(6):551–62. DOI: 10.1007/BF00205079
- Lim A.S., Fong Y., Yu S.L. Analysis of the sex chromosome constitution of sperm in men with a 47,XXX mosaic karyotype by fluorescence *in situ* hybridization. *Fertil Steril* 1999;72(1):121–3. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00194-6
- García-Mengual E., Triviño J.C., Sáez-Cuevas A. et al. Male infertility: establishing sperm aneuploidy thresholds in the laboratory. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(3):371–81. DOI: 10.1007/s10815-018-1385-0
- Krausz C., Navarro-Costa P., Wille M., Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state of the art 2023. *Andrology* 2023. Online ahead of print. DOI: 10.1111/andr.13514
- Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескоровайная Т.С. и др. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием. *Генетика* 2006;42(8):1130–6. Chernykh V.B., Chukhrova A.L., Beskorovainaya T.S. et al. Types of Y chromosome deletions and their frequency in infertile men. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2006;42(8):1130–6. (In Russ.).
- Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-Т-полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. *Генетика* 2010;46(6):844–52. Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainaya T.S. et al. The frequency and spectrum of mutations and the IVS8-T polymorphism of the CFTR gene in Russian infertile men. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2010;46(6):844–52. (In Russ.).
- 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. 291 с. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Trans. from Engl. by N.P. Makarov. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5th edn. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.).
- Сорокина Т.М., Андреева М.В., Штаут М.И. и др. Оценка состояния сперматогенеза у пациентов с азооспермией или криптозооспермией с помощью метода количественного кариологического анализа незрелых половых клеток. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(1):75–81. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-75-81 Sorokina T.M., Andreeva M.V., Shtaut M.I. et al. Quantitative karyological analysis of immature germ cells for the evaluation of spermatogenesis in patients with azoospermia or cryptozoospermia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(1):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-75-81
- Repping S., van Daalen S.K., Korver C.M. et al. A family of human Y chromosomes has dispersed throughout northern Eurasia despite a 1.8-Mb deletion in the azoospermia factor c region. *Genomics* 2004;83(6):1046–52. DOI: 10.1016/j.ygeno.2003.12.018
- Гордеева Е.Г., Шилейко Л.В., Панкратова О.С., Курило Л.Ф. Частота анеуплоидий в гаметах у фертильных мужчин. *Генетика* 2011;47(5):828–35. Gordeeva E.G., Shileyko L.V., Pankratova O.S., Kurilo L.F. Aneuploidy frequency in sperm of fertile men. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2011;47(5):828–35. (In Russ.).
- An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2020). Ed. by J. McGowan-Jordan, R.J. Hastings, S. Moore. Karger Publishing, 2020. 151 p.
- Опарина Н.В., Райгородская Н.Ю., Латышев О.Ю. и др. Тканевый гомосомный мозаицизм у пациентов с нарушением формирования пола, связанным с аномалиями дифференцировки гонад. *Генетика* 2021;57(11):1306–17. DOI: 10.31857/S0016675821110102 Oparina N.V., Raygorodskaya N.Yu., Latyshev O.Yu. et al. Inter-tissue gonosomal mosaicism in patients with disorders sex development, related to gonadal differentiation abnormalities. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2021;57(11):1306–17. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0016675821110102
- Skakkebaek A., Nielsen M.M., Trolle C. et al. DNA hypermethylation and differential gene expression associated with Klinefelter syndrome. *Sci Rep* 2018;8(1):13740. DOI: 10.1038/s41598-018-31780-0
- Berglund A., Stochholm K., Gravholt C.H. Morbidity in 47,XXX syndrome: a nationwide epidemiological study of hospital diagnoses and medication use. *Genet Med* 2020;22(9):1542–51. DOI: 10.1038/s41436-020-0837-y
- El-Dahtory F., Elsheikha H.M. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XXX: four case reports. *Cases J* 2009;2(1):28. DOI: 10.1186/1757-1626-2-28
- Davis S.M., Bloy L., Roberts T.P.L. et al. Testicular function in boys with 47,XXX and relationship to phenotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184(2):371–85. DOI: 10.1002/ajmg.c.31790
- Rives N., Siméon N., Milazzo J.P. et al. Meiotic segregation of sex chromosomes in mosaic and non-mosaic XXX males: case reports and review of the literature. *Int J Androl* 2003;26(4):242–9. DOI: 10.1046/j.1365-2605.2003.00421.x
- Moretti E., Anichini C., Sartini B. et al. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in an infertile 47,XXX man. *Andrologia* 2007;39(6):229–34. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00791.x
- Wong E.C., Ferguson K.A., Chow V., Ma S. Sperm aneuploidy and meiotic sex chromosome configurations in an infertile XXX male. *Hum Reprod* 2008;23(2):374–8. DOI: 10.1093/humrep/dem377
- Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В. и др. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята. *Проблемы репродукции* 1995;(3):33–8. Kurilo L.F., Dubinskaya V.P., Ostroumova T.V. et al. Evaluation of spermatogenesis per the immature germ cells in ejaculate. *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction* 1995;(3):33–8. (In Russ.).
- Rives N., Milazzo J.P., Miraux L. et al. From spermatocytes to spermatozoa in an infertile XXX male. *Int J Androl* 2005;28(5):304–10. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00540.x
- Murphy K.M., Cohen J.S., Goodrich A. et al. Constitutional duplication of a region of chromosome Yp encoding AMELY, PRKY, and TBL1Y: implications for sex chromosome analysis and bone

- marrow engraftment analysis. *J Mol Diagn* 2007;9(3):408–13.
DOI: 10.2353/jmoldx.2007.060198
29. Robinson D.O., Jacobs P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XYY karyotype. *Hum Mol Genet* 1999;8(12):2205–9. DOI: 10.1093/hmg/8.12.2205
30. Morel F., Roux C., Bresson J.L. Sex chromosome aneuploidies in sperm of 47,XYY men. *Arch Androl* 1999;43(1):27–36. DOI: 10.1080/014850199262706
31. Gonzalez-Merino E., Hans C., Abramowicz M. et al. Aneuploidy study in sperm and preimplantation embryos from nonmosaic 47,XYY men. *Fertil Steril* 2007;88(3):600–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.020
32. Shi Q., Martin R.H. Multicolor fluorescence *in situ* hybridization analysis of meiotic chromosome segregation in a 47,XYY male and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2000;93(1):40–6. DOI: 10.1002/1096-8628(20000703)93:1<40::aid-ajmg7>3.0.co;2-k
33. Milazzo J.P., Rives N., Mousset-Siméon N., Macé B. Chromosome constitution and apoptosis of immature germ cells present in sperm of two 47,XYY infertile males. *Hum Reprod* 2006;21(7):1749–58. DOI: 10.1093/humrep/del051

Вклад авторов

М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование), анализ полученных данных, написание текста рукописи;
О.А. Соловова, Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов;
Л.Ф. Курило: разработка методов спермиологического исследования (количественного кариологического анализа незрелых половых клеток), редактирование текста рукописи;
Н.В. Опарина, Н.В. Шилова: проведение цитогенетического исследования;
А.Л. Чухрова: молекулярно-генетическое исследование;
А.В. Поляков: разработка методов молекулярно-генетического исследования;
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, анализ данных литературы, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (semen analysis); analysis of the received data, article writing;
O.A. Solovova, T.M. Sorokina: clinical examination of infertile male patients;
L.F. Kurilo: development of methods of quantitative karyological analysis of immature germ cells, editing of the article;
N.V. Oparina, N.V. Shilova: cytogenetic examination;
A.L. Chukhrova: molecular genetic examination;
A.V. Polyakov: development of molecular genetic methods;
V.B. Chernykh: a design of the research, analysis of the obtained results and literature data, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>
О.А. Соловова / O.A. Solovova: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>
Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
Н.В. Опарина / N.V. Oparina: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>
Н.В. Шилова / N.V. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-0641-1084>
А.Л. Чухрова / A.L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>
А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>
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».

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics. All patients gave written informed consent to participate in the study.