<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-56-59>

МИКРОДЕЛЕЦИИ В ЛОКУСАХ ГЕНА AZF ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Калинычева Г.Е., Карасева Н.В.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Наиболее частая молекулярно-генетическая причина связана с Y-хромосомой и касается делеций AZF.

Цель исследования: определить частоту микроделений в локусах гена AZF при мужском бесплодии.

Материалы и методы исследования: были обследованы мужчины репродуктивного возраста (n=160). Всем пациентам проводили клиническое, инструментальное и генетические (кариотипирование, определение микроделений Y хромосомы) исследования.

Результаты. Микроделения AZF-региона Y хромосомы были зарегистрированы у 13(8,1%) пациентов. В большинстве случаев 61,5% (n=8) мы зарегистрировали микроделения в регионе AZFc.

Выводы: Исследование микроделений Y-хромосомы помогает открыть новые возможности в преодолении проблемы мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, азооспермия, микроделения Y хромосомы.

Проблема бесплодного брака является важной актуальной проблемой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая, по данным статистики, затрагивает около 10-15% супружеских пар репродуктивного возраста [3, 4]. Термин «мужское бесплодие» не является определено клиническим синдромом [2, 6]. Это совокупность факторов, имеющих различную этиологию и даже диагноз [1, 2, 3]. К сожалению, тенденции к снижению количества пациентов с патоспермией не наблюдается [6].

В настоящее время известные причины мужского бесплодия составляют лишь 60% случаев, а известные генетические факторы - около 15% тяжелого мужского бесплодия [2, 5, 6]. К факторам, влияющим на количественные и морфофункциональные параметры эякулята, относят: социальные, экологические, а также генетические особенности тех или иных популяций [4, 7]. Среди многочисленных причин мужского фактора бесплодия важную роль играют генетические причины, частота которых у бесплодных мужчин составляет 2-8% [2, 6].

Наиболее частая молекулярно-генетическая причина связана с Y-хромосомой и касается делеций AZF. Распространенность микроделений Y-хромосом составляет около 7% [6]. Микроделеция длинного плеча Y-хромосомы часто коррелирует с нарушением сперматогенеза [6].

Y-хромосома является основной мишенью при исследовании мужского бесплодия, потому что содержит гены, имеющие решающее значение в сперматогенезе и развитии мужских половых желез. Определение точной причины бесплодия, ассоциированного с Y-хромосомой тяжело, так как затрагивается изменение генетического полиморфизма, от точечных мутаций до протяженных делеций, зачастую затрагивающих область нескольких генов. Большая часть генов длинного плеча Y-хромосомы человека вовлечена в контроль созревания мужских половых клеток, поэтому утрата эухроматина Yq11.2 часто приводит к нарушению сперматогенеза и мужскому

бесплодию, сопряженного с тяжелыми формами патозооспермии, такие как азооспермия и олигоспермия [6]. Локус AZF содержит три неперекрывающихся между собой субрегиона: AZFa, AZFb, AZFc. Для каждого из них выявлены гены-кандидаты, участвующие в контроле сперматогенеза, а также их X-сцепленные и/или аутосомные гомологи [6].

Цель исследования: определить частоту микроделеций в локусах гена AZF при мужском бесплодии.

Материалы и методы исследования. Были обследованы мужчины репродуктивного возраста ($n=160$). В исследование включали пациентов, у которых в течение 1 года и более у супруги не наступала беременность. Всем пациентам проводили клиническое, инструментальное и генетические (кариотипирование, определение микроделеции Y хромосомы) исследования. Геномную ДНК получали из лимфоцитов периферической крови. Y-хромосомы в микроделеции AZFa, AZFb и AZFc регионов были выявлены с помощью ПЦР-молекулярной диагностики Y хромосомы следуя рекомендациям EAA/EMQN.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием электронных таблиц "EXCEL" и программы "STATISTICA 6.0". Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна - Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера или χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Были обследованы 160 мужчин, которые обратились с жалобами на отсутствие беременности у супруги в течение 1 года. Средний мужской возраст этих мужчин составлял 34,8 года (24-55 лет), а среднее время бесплодия-4,8 (1-25) лет. Из всех обследуемых пациентов у 48(32%) было зафиксировано тотальное отсутствие сперматозоидов в эякуляте – азооспермия. Этим пациентам было проведено кариотипирование. Нормальный кариотип – 46XY был у 139 (86%) мужчин. Остальным пациентам ($n=21$) было выполнено определение микроделеции Y хромосомы. Микроделеции AZF-региона Y хромосомы были зарегистрированы у 13(8,1%) пациентов. Частота распределения микроделеций в локусах гена AZF представлена на рисунке 1. В большинстве случаев 61,5% ($n=8$) мы зарегистрировали микроделеции в AZFc.

Рис. 1. Частота распределения микроделеций в локусах гена AZF.

По данным современных авторов микроделеции AZFa, AZFb или AZFa/b ассоциированы с худшим прогнозом получения тестикулярных сперматозоидов при ЭКО/ИКСИ. Так, по данным van Golde et al. (2016), из 300 пациентов у 8(2,7%), с микроделцией AZFc у удалось получить сперматозоиды для вспомогательных репродуктивных программ; в то время как при AZFa или AZFb делеций половые клетки не были обнаружены.

Выводы. В настоящее время, когда есть возможность прибегнуть к вспомогательным репродуктивным технологиям, в частности, таким процедурам, как ЭКО/ИКСИ, исследование микроделций Y-хромосомы помогает открыть новые возможности в преодолении проблемы мужского бесплодия. Микроделеции AZF-региона Y хромосомы встречаются у 8% бесплодных мужчин. При этом чаще (61,5%) встречаются микроделеции в регионе AZFc.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. / М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. 544с.
2. Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Хасан. Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма G-105A гена SEPS1 при мужском бесплодии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 65-71.
3. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Фомин Д.К., Алиев А.Р.О. Диагностика идиопатического бесплодия. Что нового? // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2014. - №2. – С.3.
4. Кульченко Н.Г. Воспаление и мужское бесплодие. Что общего? // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2017;21(4):402-407.
5. Мяндина Г.И., Альхеджой Х., Тарасенко Е.В., Кульченко Н.Г. Влияние полиморфизма G-105A гена SEPS1 на репродуктивную функцию мужчин // Технологии живых систем. 2017;14(6):31-34.
6. Goncalves C., Cunha M., Rocha E., Fernandes S., Silva J., Ferraz L. Y-chromosome microdeletions in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia. Asian J Androl. 2017;19:338–345.
7. Myandina G. I., Kulchenko N. G., Alhejoj H. Polymorphism G-105A SEPS1 gene and Mens' Infertility. Medical News of North Caucasus. 2018;13(3):488-490.

MICRODELETIONS IN THE AZF REGIONS OF THE GENE WITH MALE INFERTILITY

Kalinycheva G.E., Karaseva N.V.

RUDN University, Moscow, Russian Federation

Annotation. The most common molecular genetic cause is associated with the Y chromosome and concerns AZF deletions.

The aim of the study: to determine the frequency microdeletions in the AZF region of the Y chromosome with male infertility.

Materials and methods: men of reproductive age (n=160) were examined. All patients underwent clinical, instrumental and genetic (karyotyping, determination of microdeletion of the Y chromosome) studies.

Results: Microdeletions of AZF region of the Y chromosome was detected in 13 (8,1%) patients. In most cases, 61,5% (n=8) we registered microdeletions in the AZFc region.

Conclusions: the Study of microdeletions of the Y-chromosome helps to open new opportunities in overcoming the problem of male infertility.

Key words: male infertility, azoospermia, microdeletions of the Y-chromosome.

REFERENCES

1. Gromov A.I., Bujlov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology: national manual / M.: GOEHTAR-Media, 2011. 544p.
2. Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alhedjoj Hasan. Assotiation-genetic study of polymorphism G-105A SEPS1 gene in male infertility. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 65-71. (In Russian).
3. Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G., Fomin D.K., Aliev A.R.O. Diagnosis of idiopathic infertility. What's new? // Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. – 2014. - №2. – P.3.
4. Kulchenko N.G. Vospalenie i muzhskoe besplodie. CHto obshchego? // Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seriya: Medicina. 2017;21(4):402-407.
5. Myandina G.I., Alhejoj H., Tarasenko E.V., Kulchenko N.G. Vliyanie polimorfizma G-105A gena SEPS1 na reproduktivnuyu funkciyu muzhchin // Tekhnologii zhivyyh sistem. 2017;14(6):31-34.
6. Goncalves C., Cunha M., Rocha E., Fernandes S., Silva J., Ferraz L. Y-chromosome microdeletions in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia. Asian J Androl. 2017;19:338–345.
7. Myandina G.I., Kulchenko N.G., Alhejoj H. Polymorphism G-105A SEPS1 gene and Mens' Infertility. Medical News of North Caucasus. 2018;13(3):488-490.