






DOI 10.18699/vjgb-24-86

## Распространенность микроделений AZFc региона Y-хромосомы и влияние на сперматогенез у российских мужчин из общей популяции

Л.В. Осадчук , Г.В. Васильев , М.К. Иванов<sup>2</sup>, М.А. Прасолова<sup>1, 2</sup>, М.А. Клещев , А.В. Осадчук 

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> АО «Вектор-Бест», р. п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

 losadch@bionet.nsc.ru

**Аннотация.** Y-хромосома содержит набор генов, имеющих тестис-специфическую экспрессию, ответственных за развитие яичек и сперматогенез, и является наиболее важной мишенью в поиске генетических причин мужского бесплодия. Большинство из этих генов расположены в локусе «фактора азооспермии» AZF (регионы AZFa, AZFb и AZFc) на длинном плече Y-хромосомы. Микроделеции Y-хромосомы, приводящие к удалению всего локуса AZF, а также одного или нескольких регионов (полные делеции), являются одной из ведущих причин нарушения сперматогенеза и бесплодия, однако роль частичных AZFc-делеций (gr/gr, b2/b3, b1/b3) в нарушении сперматогенеза не ясна, а влияние на сперматогенез варьирует между популяциями. Цель настоящего исследования состояла в оценке частоты различных типов AZFc-микроделений и поиске ассоциаций с параметрами сперматогенеза у мужчин славянской этнической группы из общей российской популяции ( $n = 700$ , средний возраст 25.8 года). Для выявления AZF-микроделений анализировали наличие/отсутствие 15 STS-маркеров методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. У всех участников записывали возраст, вес, рост, оценивали объем, концентрацию, общее количество, долю подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте. В исследуемой выборке выявлены 19.9 % (139/700) мужчин с микроделециями AZFc региона, из них 16.7 % (117/700) являлись носителями частичной делеции b2/b3, 3.0 % (21/700) – частичной делеции gr/gr, 0.14 % (1/700) – полной делеции b2/b4. Не обнаружены AZFa и AZFb микроделеции и другие типы AZF-делеций. Суммарная частота всех типов AZFc-делеций, а также каждого типа частичных микроделений b2/b3 и gr/gr не различалась в группах азооспермии, тяжелой олигозооспермии ( $\leq 5.0$  млн/мл), олигозооспермии ( $5.0 < KC < 16.0$  млн/мл) и нормальной концентрации сперматозоидов ( $\geq 16.0$  млн/мл). Сравнение спермиологических показателей в группах с различными типами частичных AZFc-делеций и контролем (без делеций) тоже не выявило достоверных различий. Таким образом, частичные AZFc-микроделеции b2/b3 и gr/gr не оказывают существенного влияния на сперматогенез у славянских мужчин. Предполагается, что у славян частичные AZFc-микроделеции b2/b3 и gr/gr фиксированы в Y-гаплогруппе N3 и R1a соответственно, а их негативное влияние на сперматогенез уравновешивается другими генетическими факторами. Установленная в нашей работе более высокая частота частичных AZFc-делеций (19.7 %) у славян по сравнению с европейскими популяциями (7.3 %) также может объясняться широким распространением этих Y-гаплогрупп в славянской популяции России.

**Ключевые слова:** AZFc-микроделеции Y-хромосомы; сперматогенез; мужская фертильность; общая популяция.

**Для цитирования:** Осадчук Л.В., Васильев Г.В., Иванов М.К., Прасолова М.А., Клещев М.А., Осадчук А.В. Распространенность микроделений AZFc региона Y-хромосомы и влияние на сперматогенез у российских мужчин из общей популяции. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(7):780-791. DOI 10.18699/vjgb-24-86

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания FWNR-2022-0021 «Генофонды населения Сибири, генетические маркеры заболеваний человека и молекулярные основы формирования патологических процессов».

**Вклад авторов.** ЛВО – оформление базы данных и написание текста статьи; АВО – идея, экспериментальный дизайн исследования, статистический анализ результатов; ГВВ, МКИ, МАП – экспериментальный анализ AZF-делеций; МАК – анализ показателей сперматогенеза.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

## Prevalence of AZFc Y chromosome microdeletions and association with spermatogenesis in Russian men from the general population

L.V. Osadchuk , G.V. Vasiliev , M.K. Ivanov<sup>2</sup>, M.A. Prasolova<sup>1, 2</sup>, M.A. Kleshchev , A.V. Osadchuk 

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Joint Stock Company Vector Best, Novosibirsk region, Russia

 losadch@bionet.nsc.ru

**Abstract.** The Y chromosome contains a set of genes with testis-specific expression that are responsible for the development of testes and spermatogenesis, and it is the most important target in the search for genetic causes of male infertility. Most of these genes are located in the “azoospermia factor” AZF locus (regions AZFa, AZFb, and AZFc) on the long arm of the Y chromosome. Microdeletions of the Y chromosome, leading to the removal of the entire AZF locus as well as one or more regions (complete deletions), are one of the leading causes of spermatogenesis impairment and infertility. However, the role of partial AZFc deletions (gr/gr, b2/b3, b1/b3) in spermatogenesis failure is unclear, and their impact on spermatogenesis varies between populations. The aim of the present study was to assess the frequency of various types of AZFc microdeletions and to search for associations with spermatogenesis parameters in men of Slavic ethnicity from the general Russian population ( $n = 700$ , average age 25.8 years). To identify AZF microdeletions, the presence/absence of 15 STS markers was analyzed using multiplex real-time polymerase chain reaction. Age, weight, height, and the volume, concentration, total count, proportion of motile and morphologically normal spermatozoa in the ejaculate were recorded for all participants. In the studied sample, 19.9 % (139/700) of men were found to have AZFc microdeletions, of which 16.7 % (117/700) were carriers of a partial b2/b3 deletion, 3.0 % (21/700) had a partial gr/gr deletion, and 0.14 % (1/700) had a complete b2/b4 deletion. Neither AZFa nor AZFb microdeletions nor other types of AZF deletions were detected. The overall frequency of all types of AZFc deletions, as well as each type of partial microdeletion, b2/b3 and gr/gr, did not differ in the groups of azoospermia, severe oligozoospermia ( $\leq 5.0$  mill/ml), oligozoospermia ( $5.0 < SC < 16.0$  mill/ml), and normal sperm concentration ( $\geq 16.0$  mill/ml). Comparison of semen parameters in groups with different types of partial AZFc deletions and the control group (without deletions) also did not reveal significant differences. Thus, partial AZFc microdeletions b2/b3 and gr/gr do not have a significant impact on spermatogenesis in Slavic men. It is suggested that in Slavs, partial AZFc microdeletions b2/b3 and gr/gr are fixed in Y haplogroups N3 and R1a, respectively, and their negative impact on spermatogenesis is balanced by other genetic factors. The higher frequency of partial AZFc deletions (19.7 %) in Slavs compared to European populations (7.3 %) established in our study may be explained by the widespread distribution of these Y haplogroups in the Slavic population of Russia.

**Key words:** AZFc deletions of the Y chromosome; spermatogenesis; male fertility; general population.

**For citation:** Osadchuk L.V., Vasilev G.V., Ivanov M.K., Prasolova M.A., Kleshchev M.A., Osadchuk A.V. Prevalence of AZFc Y chromosome microdeletions and association with spermatogenesis in Russian men from the general population. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(7):780-791. DOI 10.18699/vjgb-24-86

## Введение

Распространенность мужского бесплодия в общей популяции составляет 7–12 % (Krausz et al., 2018; Cioppi et al., 2021), а в Российской Федерации бесплодием страдает 10–15 % супружеских пар в зависимости от региона (Лебедев и др., 2019). Известен целый ряд генетических вариантов, негативно влияющих на мужскую фертильность, который непрерывно пополняется (Cioppi et al., 2021). Y-хромосома – наиболее важная молекулярно-генетическая мишень в поиске генетических причин мужского бесплодия и субфертильности (Krausz, Casamonti, 2017; Colaco, Modi, 2018). Она несет гены, необходимые для нормального развития яичек и их функций, таких как детерминация пола и регуляция сперматогенеза. На Y-хромосоме находится локус AZF и его три региона, AZFa, AZFb и AZFc. Микроделеции Y-хромосомы, приводящие к удалению целых AZF регионов (полные микроделеции), считаются одной из ведущих причин нарушения сперматогенеза и бесплодия после синдрома Клайнфельтера (Krausz, Casamonti, 2017; Krausz et al., 2024). Микроделеции AZF локуса являются мутациями *de novo*, частота полных микроделеций AZF в общей популяции составляет 1:4000, но у мужчин с азооспермией и олигозооспермией она значительно выше и может достигать 14 % (Colaco, Modi, 2018; Cioppi et al., 2021; Deng et al., 2023). Для тестирования микроделеций AZF локуса Y-хромосомы разработаны адекватные диагностические методы, а скрининг полных микроделеций AZFa и AZFb стал обязательной частью рутинного диагностического обследования мужчин с азооспермией и тяжелой олигозооспермией, в то время как AZFc регион остается предметом дискуссии в отношении клинической и диагностической значимости (Krausz et al., 2018). Показанием для тестирования на микроделеции

Y-хромосомы считается концентрация сперматозоидов в эякуляте менее 5 млн/мл или азооспермия, что часто наблюдается у пациентов с бесплодием (Krausz et al., 2018).

Особенностью AZF локуса Y-хромосомы является ампликонная структура и многокопийность его генов. Ампликонные последовательности идентичны более чем на 99 % и организованы в восемь больших палиндромов. Поскольку последовательности палиндромов демонстрируют почти полную симметрию, они склонны образовывать структуры, аналогичные шпилькам, и осуществлять гомологичную рекомбинацию (Kuroda et al., 2020). К наиболее частым типам делеций AZF относятся AZFc (70–80 %), затем AZFa (0.5–9 %), AZFb (1–7 %) и AZFb+c (1–20 %) (Krausz, Casamonti, 2017; Cioppi et al., 2021; Krausz et al., 2024). Полные AZF-делеции, полностью удаляющие один или несколько AZF регионов, вызывают тяжелые нарушения сперматогенеза, приводят к бесплодию и у мужчин с нормозооспермией никогда не встречаются.

AZFa регион содержит два однокопийных гена *USP9Y* и *DDX3Y* и ретровирусные последовательности *HERV $\gamma$ q1* и *HERV $\gamma$ q2*, которые фланкируют AZFa. Между ними может произойти гомологичная рекомбинация, приводящая к полной делеции AZFa, синдрому «только клетки Сертоли» и азооспермии. AZFb регион содержит 32 генных копии и единицы транскрипции. При полной делеции AZFb удаляется сегмент ДНК, включающий все 32 копии генов и единицы транскрипции, что приводит к аресту сперматогенеза и азооспермии. Регионы AZFb и AZFc частично перекрываются, а полная делеция AZFb или AZFb+c ассоциирована с синдромом «только клетки Сертоли» и азооспермией (Kuroda et al., 2020; Cioppi et al., 2021).

Регион AZFc включает в себя 12 генов, каждый из которых представлен переменным количеством копий (в об-

щей сложности 32 единицы транскрипции), экспрессирующихся только в яичках и наиболее часто подвергающихся делециям (Colaco, Modi, 2018; Cioppi et al., 2021; Krausz et al., 2024). Полная делеция AZFc (b2/b4) возникает в результате гомологичной рекомбинации между ампликонами b2 и b4 и характеризуется нарушениями сперматогенеза – от тяжелой олигозооспермии до азооспермии, но в значительной части случаев сопровождается остаточным сперматогенезом (Krausz et al., 2024). AZFc регион содержит семейство генов *DAZ* (deleted in azoospermia), которое является ключевым детерминантом сперматогенеза и состоит из четырех копий (*DAZI-4*). Ген *DAZ* содержит РНК-связывающий домен, что указывает на участие генов этого семейства в трансляции мРНК и, по-видимому, в дифференцировке сперматогенных клеток и мейотическом делении. Копии гена *DAZ* находятся в двух различных кластерах (*DAZI/2* и *DAZ3/4*), а их экспрессия наблюдается на всех стадиях развития мужских половых клеток (Colaco, Modi, 2018). Регион AZFc богат ампликонами, следовательно, предрасположен к ряду перестроек, включая частичные делеции или дупликации, а также делеции с последующей дупликацией, однако их влияние на сперматогенез пока не ясно и активно обсуждается (Krausz, Casamonti, 2017). Степень влияния частичных делеций AZFc региона (наиболее часто встречаются делеции gr/gr, b2/b3, b1/b3) на показатели сперматогенеза сильно варьирует (от нормозооспермии до азооспермии), но они могут быть совместимы с естественным зачатием или успешно преодолеваются вспомогательными репродуктивными технологиями (Bansal et al., 2016a, b).

Частичная делеция gr/gr удаляет почти половину AZFc региона, включая две копии гена *DAZ* (*DAZI/DAZ2* или *DAZ3/DAZ4*) и по одной копии гена *BPY2* и *CDY1*, и представляет собой фактор риска нарушения сперматогенеза (Bansal et al., 2016b; Krausz et al., 2024). Фенотипическая экспрессия делеции gr/gr варьирует от азооспермии до нормальной концентрации сперматозоидов в эякуляте, причина которой пока не ясна. Поскольку за некоторыми делециями gr/gr следуют дупликации, восстанавливающие количество копий гена, то именно количество копий может быть причинным фактором, модулирующим продукцию сперматозоидов. Обнаружены географические и этнические различия в частоте и клиническом проявлении делеции gr/gr, что предполагает влияние генетического бэкграунда (генетического фона) Y-хромосомы на тестикулярный фенотип (Krausz, Casamonti, 2017). Определенные Y-гаплогруппы, которые несут фиксированную делецию gr/gr, могут присутствовать с высокой частотой в некоторых этнических популяциях и влиять на фенотипическое проявление делеций через еще неизвестные генетические факторы (Sin et al., 2010; Rozen et al., 2012; Lo Giacco et al., 2014; Mokánszki et al., 2018). В популяции северной Индии делеция gr/gr является фактором риска нарушения сперматогенеза, где эта делеция не зафиксирована в гаплогруппах R and H, наиболее распространенных в этом регионе (Bansal et al., 2016b).

Частичные AZFc делеции b1/b3 или b2/b3 удаляют более половины AZFc региона и по 12 генных копий и транскрипционных единиц. Механизм формирования делеции b1/b3 включает гомологичную рекомбинацию между се-

стринскими хроматидами или внутри хроматиды. Из-за низкой частоты делеции b1/b3 ее влияние на сперматогенез остается неясным, но некоторые авторы обнаруживают повышение риска нарушений сперматогенеза у мужчин с делецией b1/b3 (Krausz, Casamonti, 2017). Частичная делеция b2/b3 удаляет более половины AZFc региона, включая две копии гена *DAZ* и одну копию гена *CDY1*. Молекулярный механизм делеции b2/b3 сложен, поскольку ей предшествует инверсия, и приводит к сохранению двух копий гена *DAZ*, гена *BPY2* и гена *CDY1*. Высокая частота делеции b2/b3 отмечается в популяциях Северной Евразии, где она фиксирована в Y-гаплогруппе N и не является фактором риска нарушения сперматогенеза и бесплодия, но негативно влияет на сперматогенез и фертильность, если находится вне этой гаплогруппы, например, у монголоидного, восточноазиатского и африканского населения (Rozen et al., 2012; Bansal et al., 2016a; Colaco, Modi, 2018; Hallast et al., 2021).

В клинической практике тестирование на наличие AZF-делеций Y-хромосомы рекомендуется мужчинам с бесплодием, азооспермией или тяжелой олигозооспермией с диагностической целью, что в ряде случаев позволяет установить генетическую причину нарушенного сперматогенеза. Диагностика AZF-делеций Y-хромосомы имеет также прогностическое значение и позволяет решить вопрос о возможности хирургического получения сперматозоидов методом micro-TESE для последующего проведения ЭКО/ИКСИ. Для пациентов с полной делецией AZFc и азооспермией прогноз получения сперматозоидов благоприятный, в то время как биопсия яичка методом micro-TESE у носителей полных микроделеций регионов AZFa или AZFb практически неэффективна (Krausz, Casamonti, 2017; Kuroda et al., 2020).

Фертильные мужчины – носители частичных микроделеций AZFc или мужчины с бесплодием и частичными микроделециями AZFc, чьи партнерши рожают детей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ИКСИ, micro-TESE или TESA), могут передавать делеции сыновьям (Pan et al., 2018; Deng et al., 2023). Более того, в работе (Pan et al., 2018) у фертильных отцов – носителей частичной делеции AZFc (b2/b3) или дупликации AZFc (b2/b3) – сыновья страдали бесплодием и были носителями полных делеций AZFc, AZFb+c или AZFa+b+c. Таким образом, частичные делеции AZFc повышают вероятность других микроструктурных перестроек AZFc региона, которые могут быть фактором риска полной делеции AZFc и бесплодия у мужского потомства.

Хотя в многочисленных работах исследовалась взаимосвязь между нарушениями сперматогенеза, тестикулярным фенотипом и возможностями ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) у мужчин с различными типами AZF-делеций Y-хромосомы, популяционные частоты этих делеций и, соответственно, их вклад в мужское бесплодие и субфертильность изучены недостаточно. Генетическое тестирование популяционных выборок мужчин рассматривается как полезный прием, позволяющий получить адекватную генетическую информацию о распространении генетически обусловленного нарушения сперматогенеза, бесплодия и субфертильности мужчин данной популяции, на основании которой можно прогно-



зировать и планировать профилактическую, диагностическую и клиническую работу по сохранению и улучшению репродуктивного здоровья населения. Такие данные могут являться основанием для дальнейших генетических исследований по этиологии бесплодия и выяснению его причин, позволят получить информацию о мутационном спектре, ассоциированном с нарушениями сперматогенеза, и определить генетическую структуру демографических рисков в популяции.

Цель нашей работы – анализ спектра и распространенности AZF-делетий Y-хромосомы и поиск ассоциации с показателями сперматогенеза у славянских мужчин из общей российской популяции.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие молодые мужчины-славяне (белорусы, украинцы, русские) ( $n = 700$ ) из пяти российских городов: Архангельска ( $n = 77$ ), Новосибирска ( $n = 324$ ), Кемерово ( $n = 205$ ), Улан-Удэ ( $n = 69$ ), Якутска ( $n = 25$ ). Выборка включала также потомков смешанных браков русских с белорусами, украинцами и поляками (7.1 %). Дизайн исследования и стандартизированный протокол формирования выборки описаны подробно в других наших работах (Osadchuk et al., 2021, 2022). Выборка состояла из мужчин из общей популяции независимо от статуса фертильности. Все они родились или прожили не менее 3–5 лет в указанных городах. Большинство участников являлись студентами или сотрудниками высших учебных заведений и ранее не проходили осмотра у врача-андролога. Все участники были добровольцами и не получали денежного вознаграждения. Мужчины заполняли анкеты, включающие вопросы о возрасте, месте рождения, национальности, профессии, характере труда, отмечали службу в армии, курение, употребление алкоголя, перенесенные и текущие заболевания. Этническая принадлежность оценивалась на глубину двух поколений – у участника, его родителей, бабушек и дедушек со стороны обоих родителей. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (протокол № 160 от 17.09.2020).

Врач-андролог проводил физикальный осмотр и сбор анамнеза, отмечал текущие расстройства мочеполовой системы. Результаты фиксировались в протоколе, каждому добровольцу был поставлен предварительный андрологический диагноз. У всех участников записывали возраст, измеряли рост (см) и массу тела (кг). Битестиккулярный объем (БТО) (мл) оценивали с помощью орхидометра Прадера. Критериями исключения были острые заболевания, прием лекарств или процедур, влияющих на качество спермы (анаболики, антибиотики и др.). Предварительным условием участия было воздержание от половых контактов в течение 2–7 дней до исследования. Образцы эякулята для дальнейшего лабораторного анализа участники сдавали в специальном лабораторном помещении путем мастурбации в разовые стерильные пластиковые контейнеры. Время воздержания от половой жизни перед сдачей эякулята составляло 4 дня (медиана).

Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO..., 2010, 2021). Концентрацию сперматозоидов в эякуляте определяли с помощью камеры Горяева после окраски аликвоты эякулята трипановым синим. Долю подвижных сперматозоидов с прогрессивным прямолинейным движением и скоростью более 25 и 2–25 мкм/с (категории А и В соответственно) оценивали с помощью спермоанализатора SFA–500-2 («Биола», Россия). Анализ морфологических характеристик сперматозоидов выполняли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO..., 2021). Мазки эякулята окрашивали наборами Diff-Quik («Абрис+», Россия). Анализировали первые 200 сперматозоидов под световым микроскопом Axio Skop.A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении  $\times 1000$  под иммерсией. Размеры сперматозоида оценивали с помощью окуляр-микрометра. Исследование морфологии сперматозоидов было проведено подготовленным сотрудником дважды в случайном и слепом порядке. Для определения индекса тератозооспермии (TZI) общее количество выявленных морфологических дефектов делили на количество морфологически аномальных сперматозоидов.

Геномную ДНК экстрагировали из лейкоцитов периферической крови общепринятым фенол-хлороформным методом. Детекцию микроделеций в локусе AZF выполняли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени на ДНК-амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). На первом этапе для выявления делетий анализировали наличие или отсутствие 13 STS-маркеров с помощью коммерческих наборов «РеалБест-Генетика AZF-микроделеций» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Протокол проведения реакции амплификации включал: первая стадия: 50 °C – 2 мин; вторая стадия: 95 °C – 2 мин; третья стадия: 50 циклов (94 °C – 10 с, 60 °C – 20 с). Для выявления делетий локуса AZF выбраны следующие STS-маркеры: sY86, sY84, sY615 – для AZFa региона; sY127, sY134, sY142 – для AZFb региона; sY1196, sY1191, sY254, sY255, sY1291, sY1206, sY1125 – для AZFc региона. Частичные AZFc-делетии b2/b3 и gr/gr были представлены отсутствием маркеров sY1191 и sY1291 соответственно; полная AZFc-делетия b2/b4 – маркеров sY1191, sY1206, sY1291, sY254, sY255; частичная AZFc-делетия b1/b3 – маркеров sY1191, sY1196, sY1291. Типирование STS-маркеров проводили с использованием пяти реакционных смесей (ГРС). ГРС1 включала маркеры гена *SRY* (ген, определяющий мужской пол), sY134, sY84, sY254; ГРС2 – *HMDS* (ДНК гена *HMDS* для дополнительного контроля), sY127, sY86, sY255; ГРС3 – *HMDS*, sY142, sY615; ГРС4 – sY1191, sY1196, sY1206, sY1125; ГРС5 – *SRY*, sY1291. Генотипирование гена *SRY* и аутосомного гена *HMBS* (качество контроля взятия материала) проводилось в качестве внутреннего контроля.

На втором этапе для наиболее часто встречающихся частичных микроделеций AZFc региона – b2/b3 (маркер sY1191) и gr/gr (маркер sY1291) – проведена верификация с использованием двух дополнительных STS-маркеров – sY1192, sY1189, тесно сцепленных с соответствующими маркерами. Детекцию STS-маркеров sY1192 и sY1189 выполняли с помощью их амплификации. Протокол реакции амплификации двухшаговый: 50 °C – 2 мин, 95 °C – 2 мин,

**Таблица 1.** Антропометрические и спермиологические показатели у мужчин популяционной выборки и после стратификации на категории по концентрации сперматозоидов в эякуляте

Показатель	Вся выборка (n = 700)	Категории КС			
		КС = 0 млн/мл (n = 19)	КС ≤ 5 млн/мл (n = 33)	16 > КС > 5 млн/мл (n = 74)	КС ≥ 16 млн/мл (n = 574)
Возраст, лет	25.8 (7.6)	28.5 (8.6)	23.2 (4.9)	25.0 (6.2)	26.0 (7.8)
Масса тела, кг	78.3 (14.0)	81.7 (15.5)	76.9 (14.0)	76.9 (13.6)	78.4 (14.0)
Рост, см	179.0 (6.9)	179.3 (6.32)	178.6 (7.9)	178.7 (7.9)	179.0 (6.7)
БТО, мл	40.6 (8.8)	35.7 (12.0) <sup>b</sup>	35.5 (7.8) <sup>b</sup>	37.2 (7.1) <sup>b</sup>	41.5 (8.7) <sup>a</sup>
Объем эякулята, мл	3.7 (1.7)	3.4 (1.3)	3.5 (1.8)	3.7 (1.6)	3.7 (1.7)
ОКС, млн/эякулят	190.1 (185.1)	0	10.1 (9.1) <sup>b</sup>	42.6 (26.7) <sup>b</sup>	225.8 (185.9) <sup>a</sup>
КС, млн/мл	54.21 (43.31)	0	2.76 (1.55) <sup>b</sup>	11.12 (2.97) <sup>b</sup>	64.52 (41.12) <sup>a</sup>
Подвижность, %	43.3 (27.2)	–	3.3 (2.2) <sup>b</sup>	9.4 (7.2) <sup>b</sup>	50.0 (24.2) <sup>a</sup>
Морфология, %	6.96 (3.23)	–	2.76 (2.58) <sup>b</sup>	3.91 (1.92) <sup>b</sup>	7.56 (3.05) <sup>a</sup>
TZI	1.49 (0.12)	–	1.66 (0.13) <sup>b</sup>	1.58 (1.88) <sup>b</sup>	1.47 (0.11) <sup>a</sup>

Примечание. Данные представлены как среднее (SD). БТО – битестикулярный объем; ОКС – общее количество сперматозоидов в эякуляте; КС – концентрация сперматозоидов; подвижность – доля подвижных сперматозоидов категории А+В; морфология – доля морфологически нормальных сперматозоидов; TZI – индекс тератозооспермии. <sup>a, b</sup> Буквенные индексы означают достоверность различий между группами ( $p < 0.05$ ).

40 циклов (95 °С – 10 с, 66 °С – 20 с) с последующим электрофорезом в 1.2 % агарозном геле, окрашиванием бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA, версия 8.0. Для всех показателей высчитывали среднее (SD). Проверку на нормальность распределения изучаемых параметров выполняли при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Поскольку большинство параметров не подчинялось нормальному распределению, то, чтобы найти различия в исследуемых антропометрических и спермиологических параметрах между группами с различной концентрацией сперматозоидов в эякуляте или между группами с различными типами частичных микроделетий AZFc, был проведен однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA) и ковариационный анализ (analysis of covariance ANCOVA). В последнем случае спермиологические параметры корректировались на возраст и период воздержания. Для попарного сравнения групп применяли тест Дункана (Duncan's test). Сравнение частот микроделетий AZFc региона между группами проводили с использованием критерия  $\chi^2$ -квadrat,  $p < 0.05$  считали статистически значимым.

**Характеристика популяционной выборки славянских мужчин.** По результатам физического обследования и данным анамнеза в выборке выявлены 16 (2.3 %) человек с гипоплазией яичек, 50 (7.1 %) – с варикоцеле второй и третьей степени, 8 (1.1 %) – перенесших операцию по поводу крипторхизма, 43 (6.4 %) – перенесших операцию варикоцелэктомии. Из 700 участников 2.7 % страдали азооспермией, 4.7 % – тяжелой олигозооспермией, 10.6 % – умеренной олигозооспермией, но 82.0 %

характеризовались нормальной концентрацией сперматозоидов (КС) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO..., 2021).

По концентрации сперматозоидов в эякуляте участники были стратифицированы на четыре группы: КС = 0 млн/мл (азооспермия, отсутствие сперматозоидов в эякуляте); КС ≤ 5.0 млн/мл (тяжелая олигозооспермия); 16.0 > КС > 5.0 млн/мл (умеренная олигозооспермия); КС ≥ 16.0 млн/мл (концентрация сперматозоидов в норме). Антропометрические и спермиологические показатели мужчин в группах с различной концентрацией сперматозоидов в эякуляте представлены в табл. 1. Между группами не обнаружено различий по возрасту, антропометрическим показателям и объему эякулята. Общее количество, концентрация, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов и БТО в группе с нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте были достоверно выше ( $p < 0.05$ ), а TZI – достоверно ниже ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группами олигозооспермии, которые не различались между собой по этим показателям.

## Результаты

### Распространенность различных типов микроделетий AZFc региона в исследуемой популяционной выборке славян

Поскольку в исследование включены славяне, проживающие в пяти городах России, то было проведено сравнение распространенности AZFc-микроделетий в каждой выборке (табл. 2). Статистический анализ не выявил достоверных межрегиональных различий в частоте частичных микроделетий b2/b3 и gr/gr ( $\chi^2_8 = 6.46$ ,  $p < 0.595$ ).

Из исследуемой выборки мужчин в соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO..., 2021) сформированы две

**Таблица 2.** Частота частичных микроделеций AZFc региона (b2/b3 и gr/gr) у мужчин-славян в выборках из исследуемых городов России

Город	n	b2/b3	gr/gr
			n (%)
Архангельск	77	16 (20.8)	1 (1.3)
Новосибирск	324	46 (14.2)	13 (4.0)
Кемерово	204	39 (19.1)	5 (2.5)
Улан-Удэ	69	13 (18.8)	2 (2.9)
Якутск	25	3 (12.0)	0 (0)
Всего	699	117 (16.7)	21 (3.0)

группы: с нормальными показателями спермограммы (нормозооспермия,  $n = 417$ ) и с отклонениями параметров спермограммы от референсных значений (патозооспермия,  $n = 282$ ), у которых либо концентрация сперматозоидов составляла менее 16 млн/мл, либо доля подвижных сперматозоидов категории A+B была менее 30 %, либо доля морфологически нормальных сперматозоидов была менее 4 %, либо наблюдалась любая комбинация этих отклонений. Обе группы сравнили между собой по частоте микроделеций AZFc региона b2/b3 и gr/gr, результаты представлены в табл. 3. Статистический анализ не выявил различий по частоте делеций b2/b3 и gr/gr между группой нормозооспермии и патозооспермии ( $\chi^2 = 0.21$ ,  $p < 0.90$ ). Следовательно, патозооспермия не ассоциирована с повышением частоты обоих типов частичных AZFc-делеций.

Распространенность различных типов AZFc-делеций в популяционной выборке мужчин, а также в группах с различной концентрацией сперматозоидов в эякуляте представлена в табл. 4. Микроделеции Y-хромосомы обнаружены у 139 (19.9 %) из 700 мужчин, среди них не было микроделеций AZFa, AZFb и AZFb+c. Полная AZFc-делеция (b2/b4) была выявлена у одного мужчины (0.1 %), который характеризовался азооспермией. Выявлены следующие типы частичных AZFc-делеций: gr/gr – у 21 (3.0 %), b2/b3 – у 117 (16.7 %) мужчин. Суммарная частота обоих типов AZFc-делеций не различалась между группами с разной концентрацией сперматозоидов в эякуляте ( $\chi^2 = 1.10$ ,  $p = 0.78$ ), так же как частоты отдельных типов частичных AZFc-делеций – gr/gr ( $\chi^2 = 4.73$ ,  $p = 0.19$ ) и b2/b3 ( $\chi^2 = 2.14$ ,  $p = 0.54$ ). Таким образом, не обнаружено различий в частоте AZFc-делеций gr/gr и b2/b3 между группами с разной концентрацией сперматозоидов в эякуляте, что указывает на отсутствие влияния этих делеций на продукцию сперматозоидов у славянских мужчин.

#### Поиск ассоциаций между частичными микроделециями AZFc региона и показателями сперматогенеза

Проведено сравнение спермиологических показателей у мужчин с частичными микроделециями AZFc региона (b2/b3 и gr/gr) и без микроделеций (табл. 5). Не выявлено различий по всем спермиологическим параметрам между группами мужчин-носителей делеций b2/b3 и gr/gr и мужчинами без микроделеций. Таким образом, в нашей работе не установлено влияния частичных AZFc-делеций (b2/b3 и gr/gr) на исследуемые параметры сперматогенеза у славянских мужчин.

**Таблица 3.** Частота частичных микроделеций AZFc региона (b2/b3 и gr/gr) в популяционной выборке мужчин-славян и в группах с нормозооспермией и патозооспермией

Состояние сперматогенеза	n	b2/b3	gr/gr	Без AZF делеций
			n (%)	
Нормозооспермия	417	68 (16.3)	12 (2.9)	337 (80.8)
Патозооспермия	282	49 (17.4)	9 (3.2)	224 (79.4)
Всего	699	117 (16.7)	21 (3.0)	561 (80.3)

Примечание. Нормозооспермия – концентрация сперматозоидов  $\geq 16.0$  млн/мл, доля подвижных сперматозоидов категории A+B  $\geq 30$  %, доля морфологически нормальных сперматозоидов  $\geq 4.0$  % (WHO..., 2021); патозооспермия – концентрация сперматозоидов, доля прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов ниже референсных значений нормы (либо каждый показатель, либо любое их сочетание). Носитель полной AZFc-микроделеции b2/b4 не включен в таблицу.

**Таблица 4.** Частота различных типов микроделеций AZFc региона в популяционной выборке мужчин-славян и в группах, стратифицированных по концентрации сперматозоидов в эякуляте

Категория КС	n	Все типы AZFc				Без AZF делеций
		b2/b3	gr/gr	b2/b4		
n (%)						
Азооспермия	19	4 (21.1)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	15 (78.9)
КС $\leq 5$ млн/мл	33	6 (18.2)	6 (18.2)	0	0	27 (81.8)
16 > КС > 5 млн/мл	74	18 (24.3)	15 (20.3)	3 (4.1)	0	56 (75.7)
КС $\geq 16$ млн/мл	574	111 (19.3)	95 (16.6)	16 (2.8)	0	463 (80.7)
Вся выборка	700	139 (19.9)	117 (16.7)	21 (3.0)	1 (0.1)	561 (80.1)

Примечание. Азооспермия – нет сперматозоидов в эякуляте; КС – концентрация сперматозоидов в эякуляте.



**Таблица 5.** Спермиологические показатели у мужчин-славян с различными типами частичных микроделеций AZFc региона (b2/b3 и gr/gr)

Показатель	b2/b3 (n = 117, 16.7 %)	gr/gr (n = 21, 3.0 %)	Без AZF-делеций (n = 561, 80.1 %)
БТО, мл	40.6 (9.1)	41.1 (8.7)	40.6 (8.8)
Объем эякулята, мл	3.3 (1.5)	3.5 (1.7)	3.7 (1.8)
ОКС, млн/эякулят	163.8 (131.5)	148.4 (121.8)	197.5 (195.8)
КС, млн/мл	51.84 (39.54)	40.62 (29.90)	55.31 (44.40)
Подвижность, %	44.1 (25.9)	34.3 (19.1)	46.0 (26.6)
Морфология, %	6.74 (3.23)	6.45 (3.41)	7.26 (3.13)
TZI	1.48 (0.12)	1.52 (0.16)	1.48 (0.12)

Примечание. Данные представлены как среднее (SD). Показатели подвижности, морфологии и TZI рассчитаны без учета участников с азооспермией и тяжелой олигозооспермией.

## Обсуждение

Глобальная распространенность полных AZF-делеций, т. е. удаляющих полностью один или несколько регионов, среди мужчин с бесплодием составляет 7.5 %, что значительно выше, чем в общей популяции – 0.025 % (Colaco, Modi, 2018; Cioppi et al., 2021). В мультиэтнической группе российских мужчин с бесплодием и азоо/олигозооспермией распространенность полных делеций AZF регионов варьировала от 7.5 до 12 % (Черных и др., 2006; Михайленко и др., 2019), что близко к показателям в других странах Европы и Азии. В нашей выборке славянских мужчин из общей популяции выявлен только один мужчина с полной AZFc-делецией b2/b4 и азооспермией, что подтверждает низкую частоту этого типа AZF-микроделеций в общей популяции. Требуется значительное увеличение размера выборки, чтобы выяснить распространенность полных AZFc-микроделеций у славян.

У славянских мужчин из европейских стран распространенность полных делеций различных AZF регионов ниже, чем у российских. Например, частота полных AZF-микроделеций в Словакии у мужчин с азооспермией составила 3.35 % (Behulova et al., 2011), в Словении у субфертильных мужчин – 4.4 % (Peterlin et al., 2002), в Македонии у мужчин с бесплодием – 4.1 % (Plaseski et al., 2006). У неславянского населения Европы частота полных AZF-микроделеций у мужчин с бесплодием варьировала также в пределах 2.4–4.0 % (Lo Giacco et al., 2014; Mokánszki et al., 2018; Johnson et al., 2019).

В азиатских странах у пациентов с бесплодием и азоо/олигозооспермией выявлены более высокие частоты полных AZF-микроделеций: в Китае – 10.7–12.9 % (Liu et al., 2019; Fu et al., 2023), Японии – 7.5 % (Iijima et al., 2020), Турции – 9.6–25.0 % (Akbarzadeh Khiavi et al., 2020), Иране – 12.1–20.6 % (Bahmanimehr et al., 2018), Индии – 10.0–16.1 % (Waseem et al., 2020). Несмотря на широкую изученность географической и этнической вариабельности частоты полных микроделеций Y-хромосомы, причины выявленной вариабельности остаются неизвестными, но в значительной степени они могут быть обусловлены критериями формирования выборки.

Полные делеции AZF регионов Y-хромосомы встречаются редко, большинство (>80 %) – это частичные микроделеции AZFc региона (Krausz, Casamonti, 2017; Cioppi et

al., 2021). В нашей выборке славян из общей российской популяции выявлены два типа частичных AZFc-делеций – gr/gr и b2/b3. Суммарная распространенность этих типов делеций составила 19.7 %, из них частота делеции gr/gr – 3.0 %, а делеции b2/b3 – 16.7 %, причем частота делеций b2/b3 и gr/gr в группе нормозооспермии не отличалась от таковой в группе патозооспермии. Поскольку эти типы делеций (b2/b3 и gr/gr) найдены у мужчин с нормозооспермией, то они не являются маркерами нарушения сперматогенеза. Следует отметить, что информация о частоте этих типов частичных AZFc-делеций у мужчин из общей популяции весьма скудная, но имеются данные об их частоте у российских мужчин с бесплодием и азоо/олигозооспермией и у фертильных мужчин с нормозооспермией (табл. 6). В мультиэтнической российской выборке фертильных мужчин с нормозооспермией (Барков и др., 2014) или у мужчин из бесплодных пар и с нормозооспермией (Зобкова и др., 2017) частоты делеций b2/b3 и gr/gr близки к нашим данным (см. табл. 6). В обеих работах не выявлены различия по частоте делеции b2/b3 между группами нормозооспермии и азоо/олигозооспермии, что тоже совпадает с нашими выводами. У российских фертильных мужчин (состояние сперматогенеза не указано) частоты делеций b2/b3 и gr/gr практически совпадают с нашими данными (Черных и др., 2022). Также обращает на себя внимание более высокая частота делеции gr/gr у мужчин с бесплодием или из бесплодных пар с патозооспермией по сравнению с нормозооспермией (различия статистически недостоверны), что может быть связано с мультиэтническим составом исследуемых групп и, соответственно, с различным генетическим бэкграундом Y-хромосомы. В совокупности данные подтверждают, что у российских мужчин наиболее распространенными типами частичных делеций AZFc региона являются b2/b3 и gr/gr, а практическое отсутствие различий в частоте этих делеций между мужчинами с нормо- и патозооспермией указывает на отсутствие негативных эффектов частичных делеций b2/b3 и gr/gr на сперматогенез.

Интересно отметить, что в Эстонии у фертильных мужчин с нормозооспермией или с бесплодием и патозооспермией установлена более высокая по сравнению с нашими данными частота делеции b2/b3 и близкая к нашим данным частота делеции gr/gr (Hallast et al., 2021)

**Таблица 6.** Частота частичных AZFc-микроделеций Y-хромосомы у мужчин различного этнического происхождения и региона проживания

Страна	n	Состояние сперматогенеза	Кол-во STS-маркеров	Частота AZFc-микроделеций b2/b3 и gr/gr, %	Литературный источник
Россия, славяне	700	Общая популяция: 417 патозооспермия 282 нормозооспермия	15	Патозооспермия: b2/b3 – 16.3, gr/gr – 2.9 нормозооспермия: b2/b3 – 17.4, gr/gr – 3.2	Наши данные
Россия	272	146 патозооспермия (бесплодные) 126 нормозооспермия (фертильные)	14	Патозооспермия: b2/b3 – 13.7, gr/gr – 8.2; нормозооспермия: b2/b3 – 14.3, gr/gr – 2.4	Барков и др., 2014
	205	Бесплодные пары: 143 патозооспермия 62 нормозооспермия	14	Патозооспермия: b2/b3 – 11.00, gr/gr – 9.79; нормозооспермия: b2/b3 – 8.06, gr/gr – 3.21	Зобкова и др., 2017
	436	436 фертильных без анализа эякулята	6	Фертильные: b2/b3 – 14.7, gr/gr – 2.3	Черных и др., 2022
Эстония	2324	Без полных AZF-делеций: 1190 азоо/олигозооспермия (бесплодные) 1134 нормозооспермия (фертильные/молодые)	9	Азоо/олигозооспермия: b2/b3 – 32.6, gr/gr – 2.7*; нормозооспермия: b2/b3 – 32.4, gr/gr – 1.2	Hallast et al., 2021
Италия	600	337 азоо/олигозооспермия (бесплодные) 263 нормозооспермия (фертильные)	10+8	Азоо/олигозооспермия: b2/b3 – 0.3, gr/gr – 4.7*; нормозооспермия: b2/b3 – 0, gr/gr – 0.4	Ferlin et al., 2005
Германия	518	Без полных AZF-делеций: 348 азоо/олигозооспермия 170 нормозооспермия	5+4	Азоо/олигозооспермия: b2/b3 – 0.6, gr/gr – 4.0 нормозооспермия: b2/b3 – 2.9, gr/gr – 1.8	Hucklenbroich et al., 2005
Испания	715	330 азоо/олигозооспермия (бесплодные) 385 нормозооспермия (фертильные)	6	Азоо/олигозооспермия: b2/b3 – 1.3*, gr/gr – 3.9*; нормозооспермия: b2/b3 – 0, gr/gr – 1.4	Lo Giacco et al., 2014
Венгрия	456	357 азоо/олигозооспермия (бесплодные) 111 нормозооспермия	5	Азоо/олигозооспермия: b2/b3 – 2.6, gr/gr – 4.2*; нормозооспермия: b2/b3 – 2.7, gr/gr – 1.8	Mokánszki et al., 2018
Иран	265	154 азоо/олигозооспермия (бесплодные) 111 нормозооспермия	6+6	Азоо/олигозооспермия: b2/b3 – 1.8, gr/gr – 5.2; нормозооспермия: b2/b3 – 0, gr/gr – 1.8	Alimardanian et al., 2016
Турция	420	333 НОА/ОАТ (бесплодные) 87 нормозооспермия (65 фертильных)	5	НОА/ОАТ: b2/b3 – 8.1, gr/gr – 5.1; нормозооспермия: b2/b3 – 10.3, gr/gr – 12.6	Beyaz et al., 2017
Китай, этнос Хань	1435	Без полных AZF-делеций: 654 НОА/олигозооспермия (бесплодные) 781 фертильные	8	НОА/олигозооспермия: b2/b3 – 9.5*, gr/gr – 10.7; фертильные: b2/b3 – 6.3, gr/gr – 8.6	Lu et al., 2014
Китай, этнос Ыи	377	224 НОА/олигозооспермия (бесплодные) 153 фертильные без анализа эякулята	6	НОА/олигозооспермия: b2/b3 – 6.3, gr/gr – 7.6; фертильные: b2/b3 – 8.5, gr/gr – 8.5	Ye et al., 2013
Индия, индоевропейцы	1047	619 патозооспермия (бесплодные) 203 нормозооспермия (бесплодные) 225 фертильные без анализа эякулята	6+6	Патозооспермия: b2/b3 – 0.32, gr/gr – 4.84*; нормозооспермия: b2/b3 – 0, gr/gr – 8.87*; фертильные: b2/b3 – 0.44, gr/gr – 0.89	Bansal et al., 2016b

Примечание. НОА – необструктивная азооспермия; ОАТ – олигоастенотератоозоспермия. \* Достоверность различий между группами пато- и нормозооспермии (фертильные),  $p < 0.05$ .



(см. табл. 6). Около двух третей эстонских мужчин, несущих делецию gr/gr, принадлежали к гаплогруппе R1, а почти все (99.4 %) мужчины, несущие делецию b2/b3, относились к Y-гаплогруппе N3. Частота делеции b2/b3 не различалась между группами с пато- и нормозооспермией, что совпадает с выводами нашей работы, однако частота делеции gr/gr была значительно выше в группе патозооспермии по сравнению с группой нормозооспермии. В то же время андрологические показатели у мужчин с делецией b2/b3 или gr/gr и без делеции не различались.

У мужчин из других европейских стран наблюдается более низкая распространенность частичных AZFc-делеций, причем большинство AZFc-делеций представлено делецией gr/gr (см. табл. 6). В Италии (Ferlin et al., 2005), Германии (Hucklenbroich et al., 2005), Испании (Lo Giacco et al., 2014), Венгрии (Mokánszki et al., 2018) частота делеции b2/b3 варьировала у пациентов с нормозооспермией от 0 до 2.7 %, с азоо/олигозооспермией – от 0.3 до 2.6 %, а частота делеции gr/gr у мужчин с нормозооспермией – от 0.4 до 1.8 %, с азоо/олигозооспермией – от 3.9 до 4.7 %. Результаты этих европейских работ указывают на делецию gr/gr как на генетическую причину снижения продукции сперматозоидов, хотя некоторые авторы считают, что делеция gr/gr является только фактором риска, предрасполагающим к нарушению сперматогенеза.

В азиатских странах наблюдается более высокая географическая гетерогенность частоты частичных делеций AZFc региона по сравнению с Россией (см. табл. 6). Например, в Иране частота делеции b2/b3 варьировала у мужчин в диапазоне 0–1.8 %, что значительно ниже российских данных, а делеции gr/gr – в диапазоне 1.8–5.2 %, что близко к российским данным, причем негативного влияния этих типов частичных делеций на сперматогенез не установлено (Alimardanian et al., 2016). У турецких мужчин частота частичных делеций b2/b3 значительно ниже по сравнению с российскими, но оба типа делеций (b2/b3 и gr/gr) не ассоциированы с бесплодием и снижением продукции сперматозоидов (Beuaz et al., 2017). Напротив, скрининг частичных делеций gr/gr и b2/b3 в популяции китайцев этнической группы Хань показал, что частота делеции b2/b3 была значительно выше у пациентов с бесплодием и азоо/олигозооспермией, чем в группе фертильных мужчин с нормозооспермией, что указывает на ассоциацию этой делеции с нарушением сперматогенеза (Lu et al., 2014). Однако у китайских мужчин этнической группы Ыи такой ассоциации не обнаружено (Ye et al., 2013), что подтверждает важность учета этнического состава популяции при изучении эффектов частичных делеций AZFc региона Y-хромосомы на сперматогенез. В индийской популяции частота делеции b2/b3 была в 40–45 раз ниже, а делеции gr/gr – в 2–3 раза выше по сравнению с российскими популяциями, а среди частичных AZFc-делеций наиболее распространенными и значимыми были gr/gr, которые снижали концентрацию сперматозоидов, увеличивая риск бесплодия (Bansal et al., 2016b) (см. табл. 6).

Приведенные данные подтверждают высказанную ранее идею (Rozen et al., 2012), что географическое и этническое происхождение популяции может влиять на частоту частичных AZFc-делеций b2/b3 и gr/gr. В упомянутом

исследовании приведена оценка распространенности частичных микроделеций gr/gr и b2/b3 у 20884 мужчин из пяти популяций (Индия, Польша, Тунис, США, Вьетнам). Установлено, что частота частичной делеции gr/gr варьировала от 2.1 % (США) до 15 % (Вьетнам), а b2/b3 – от 0.5 % (Индия) до 2.2 % (Польша). Авторы предположили, что этногеографические различия в частоте делеции b2/b3, по-видимому, обусловлены различиями в распространенности хромосом гаплогруппы N1, а делеции gr/gr – хромосом гаплогруппы D2a, содержащих эти делеции, что соответствует гипотезе о связи частоты частичных AZFc-делеций с генетическим фоном Y-хромосомы.

Анализ спермиологических фенотипов у носителей микроделеций Y-хромосомы показывает, что если полная делеция одного или нескольких AZF регионов ассоциирована с нарушениями сперматогенеза и служит специфичным генетическим маркером нарушения сперматогенеза и бесплодия, то частичные AZFc-делеции демонстрируют гетерогенность в отношении спермиологического фенотипа и часто являются только факторами риска, предрасполагающими к патозооспермии и бесплодию. В нашей выборке славянских мужчин из общей популяции не было обнаружено негативных эффектов делеций b2/b3 и gr/gr на сперматогенез. В другом российском исследовании у мужчин с бесплодием и носителей микроделеций gr/gr и b2/b3 (3.5 и 7.9 % от общего числа обследованных) концентрация сперматозоидов составила  $12.2 \pm 7.1$  и  $30.3 \pm 5.3$  млн/мл соответственно, т. е. у носителей делеции gr/gr была ниже нормы (Черных и др., 2014). Негативная ассоциация делеции gr/gr с концентрацией сперматозоидов может объясняться мультиэтническим составом выборки и, следовательно, разным генетическим фоном Y-хромосомы. Микроделеция gr/gr не выявила статистически значимую связь с нарушениями сперматогенеза у других славянских народов – болгар (Levkova et al., 2020) и македонцев (Kuzmanovska et al., 2019).

В некоторых монголоидных популяциях не установлено негативных эффектов делеции gr/gr на сперматогенез, например, у китайцев этнической группы Хань (Yang et al., 2010) или у японцев (Sin et al., 2010), если делеция gr/gr фиксирована в распространенных гаплогруппах Q1 и D2b соответственно, что играет роль в клиническом проявлении делеции. Однако у корейцев делеция gr/gr вызывает нарушение сперматогенеза, если она не фиксирована в распространенной гаплогруппе YAP (предшественница гаплогруппы D2b), и наблюдается нормальный тестикулярный фенотип, когда она находится в гаплогруппе YAP (Choi et al., 2012). В африканской популяции Туниса частичные делеции gr/gr и b2/b3 не связаны с нарушениями сперматогенеза, что обусловлено фиксацией этих делеций в гаплогруппе E3b2, широко распространенной в Северной Африке (Ghorbel et al., 2012). Напомним, что в европейских популяциях делеция gr/gr ассоциирована с нарушением сперматогенеза, в частности, у испанцев (Lo Giacco et al., 2014), итальянцев (Ferlin et al., 2005), венгров (Mokánszki et al., 2018).

Многие авторы приходят к выводу, что влияние частичной AZFc-делеции b2/b3 на сперматогенез и фертильность в значительной степени зависит от этнического состава исследуемой популяции, а частота и фенотипический эф-

фект определяются происхождением Y-хромосомы. Делеция b2/b3 является фактором риска нарушения сперматогенеза в популяциях Восточной Азии и Африки, но не в популяциях Европы или Южной Азии (Bansal et al., 2016a; Colaco, Modi, 2018). В китайской популяции делеция b2/b3 повышает риск нарушения сперматогенеза и predisполагает к формированию полной делеции AZFc региона (Lu et al., 2014), однако в популяции этнических китайцев Хань из восточного Китая делеция b2/b3 не связана с нарушением сперматогенеза, что авторы объясняют межпопуляционными различиями в частотах Y-гаплогрупп в Китае (Zhang et al., 2007).

У финно-угорских, балто-славянских и некоторых тюркоязычных народов Северной Евразии частичная AZFc-делеция b2/b3 фиксирована в Y-гаплогруппе N, которая имеет высокую частоту – до 90 % в некоторых популяциях (Repping et al., 2004). Установлено, что делеция b2/b3 не вызывает нарушения сперматогенеза у немцев (Hucklenbroich et al., 2005), туницев (Ghorbel et al., 2012), иранцев (Alimardanian et al., 2016), венгров (Mokánszki et al., 2018), эстонцев (Hallast et al., 2021). Популяцию этнических русских тоже можно отнести к этой группе из-за отсутствия связи данной делеции с нарушениями сперматогенеза, высокой частоты делеции b2/b3 и широкой распространенности Y-хромосом гаплогруппы N3, несущей эту делецию, которая варьирует в диапазоне 10–19 % (Степанов и др., 2006; Балановская, Балановский, 2007; Derenko et al., 2007). Предполагается, что влияние делеции b2/b3 в гаплогруппе N уравнивается другими генетическими факторами, возможно, связанными с Y-хромосомой (Repping et al., 2004).

Таким образом, эффекты частичных делеций AZFc на сперматогенез могут зависеть от линии Y-хромосомы (Y-гаплогруппы, несущей делецию), увеличивая или снижая риск нарушения сперматогенеза в определенных популяциях. Поскольку частичные делеции AZFc региона могут быть фиксированы в определенных гаплогруппах Y-хромосомы, популяционная частота частичных AZFc-делеций зависит от частоты этих Y-гаплогрупп, причем влияние частичных AZFc-делеций на сперматогенез может различаться на Y-хромосомах разных гаплогрупп. Например, у японских мужчин наиболее распространены две Y-гаплогруппы: D (34.7 %) и O (51.8 %). Делеции gr/gr были обнаружены у 33.7 % японских мужчин, но частота делеции gr/gr существенно различалась в зависимости от Y-гаплогруппы: она широко распространена в гаплогруппе D (86.2 %) и в значительно меньшей степени – в гаплогруппе O (5.1 %). При этом в гаплогруппе D она была фенотипически нейтральна, т. е. не влияла на сперматогенез, а в гаплогруппе O снижала концентрацию сперматозоидов в эякуляте (Sin et al., 2010). У мужчин Северной Италии сравнение распределения семи Y-гаплогрупп в группе фертильных мужчин и у пациентов с микроделециями не выявило различий, но частота Y-гаплогруппы E с делецией b2/b4 была значительно повышена по сравнению контролем. Результаты свидетельствуют о том, что одни гаплогруппы могут быть более склонны к AZFc-микроделециям b2/b4, чем другие (Arredi et al., 2007).

В популяции этнических русских в России доминирует Y-хромосомная гаплогруппа R1a, которая является

самой распространенной (более 40 %), за ней следуют N3 (10–19 %), I1b (13 %) (Степанов и др., 2006; Балановская, Балановский, 2007; Puumä et al., 2016). Несмотря на то что связь фенотипической экспрессии частичных делеций AZFc региона Y-хромосомы с Y-гаплогруппами все еще остается предметом дискуссии, в связи с вышеприведенными фактами представляется перспективным изучение у славянских мужчин ассоциации основных гаплогрупп R1a, N3 и I1b с показателями сперматогенеза, что позволит выяснить модулирующее влияние гаплогруппы на фенотипическое проявление AZFc частичных делеций. Особого внимания заслуживают гаплогруппы N3 и R1a, которые содержат делеции b2/b3 и gr/gr соответственно (Repping et al., 2004; Rozen et al., 2012). Распространенность делеции b2/b3 в нашем исследовании (16.7 %) совпадает с распространенностью гаплогруппы N3 в русской популяции России (10–19 %), которая в составе этой гаплогруппы не влияет на сперматогенез, хотя в составе других гаплогрупп делеция b2/b3 может оказывать негативный эффект на сперматогенный фенотип. Предполагается, что в гаплогруппе N3 негативное влияние делеции на сперматогенез уравнивается другими генетическими факторами, возможно, также связанными с Y-хромосомой (Repping et al., 2004).

## Заключение

На выборке славянских мужчин из пяти городов России ( $n = 700$ ) определены спектр и частота AZFc-микроделеций Y-хромосомы. Выявлено 19.9 % носителей AZFc-делеций, из них 16.7 % были носителями частичной делеции b2/b3, 3.0 % – частичной делеции gr/gr, 0.14 % – полной делеции b2/b4. Не обнаружены микроделеции регионов AZFa и AZFb и другие типы AZF-делеций.

Суммарная частота всех типов AZFc-делеций, а также частичных делеций b2/b3 и gr/gr не различалась в группах нормозооспермии и патозооспермии, а также в группах азооспермии, тяжелой олигозооспермии, олигозооспермии и нормальной концентрации сперматозоидов. Спермиологические показатели не различались в группах с разными типами частичных AZFc-делеций и без делеций. Полученные данные указывают на отсутствие патогенетической роли частичных AZFc-делеций в сперматогенезе у славянских мужчин.

## Список литературы / References

- Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. М., 2007  
[Balánovska E.V., Balánovskiy O.P. The Russian Gene Pool on the Russian Plain. Moscow, 2007 (in Russian)]
- Барков И.Ю., Сорока Н.Е., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Беляева Н.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Диагностика мужского бесплодия, ассоциированного с микроделециями в локусе AZF хромосомы Y. *Акушерство и гинекология*. 2014;1:59-64  
[Barkov I.Yu., Soroka N.E., Popova A.Yu., Gamidov S.I., Belyayeva N.A., Glinkina Zh.I., Kalinina E.A., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Diagnosis of male infertility associated with microdeletions at the AZF locus of the Y chromosome. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;1:59-64 (in Russian)]
- Зобкова Г.Ю., Баранова Е.Е., Донников А.Е., Мсхалая Г.Ж., Залетова В.В., Кошкина Т.Е., Трофимов Д.Ю. Спектр делеций фактора азооспермии (AZF) у мужчин с нормальным и нарушен-

- ным сперматогенезом. *Пробл. репродукции*. 2017;4:109-113. DOI 10.17116/repro2017234109-113
- [Zobkova G.Yu., Baranova E.E., Donnikov A.E., Mskhalaya G.J., Zaletova V.V., Koshkina T.E., Trofimov D.Yu. Range of azoospermia factor (AZF) deletions in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Problemy Reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;4:109-113. DOI 10.17116/repro2017234109-113 (in Russian)]
- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Эксперим. и клин. урология*. 2019;4:4-12. DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
- [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2019;4:4-12. DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12 (in Russian)]
- Михайленко Д.С., Соболев И.Ю., Сафронова Н.Ю., Симонова О.А., Ефремов Е.А., Ефремов Г.Д., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Немцова М.В. Частота выявления делеций AZF, мутаций CFTR и длинных аллелей CAG-повтора AR при первичной лабораторной диагностике в гетерогенной группе пациентов с мужским бесплодием. *Урология*. 2019;3:101-107. DOI 10.18565/urology.2019.3.101-107
- [Mikhaylenko D.S., Sobol I.Y., Safronova N.Y., Simonova O.A., Efremov E.A., Efremov G.D., Alekseev B.Y., Kaprin A.D., Nemtsova M.V. The incidence of AZF deletions, CFTR mutations and long alleles of the AR CAG repeats during the primary laboratory diagnostics in a heterogeneous group of infertile men. *Urologiya*. 2019; 3:101-107. DOI 10.18565/urology.2019.3.101-107 (in Russian)]
- Степанов В.А., Харьков В.Н., Пузырев В.П. Эволюция и филогеография линий Y-хромосомы человека. *Информ. вестн. ВОГиС*. 2006;10(1):57-74
- [Stepanov V.A., Khar'kov V.N., Puzyrev V.P. Evolution and phylogeography of human Y-chromosomal lineages. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders*. 2006;10(1):57-74 (in Russian)]
- Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескороваина Т.С., Гришина Е.М., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Гоголевский П.А., Калугина А.С., Морина Г.В., Тогобетский А.С., Таневский В.Э., Здановский В.М., Гоголевская И.К., Крамеров Д.А., Поляков А.В., Курило Л.Ф. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием. *Генетика*. 2006;42(8):1130-1136
- [Chernykh V.B., Chukhrova A.L., Beskorovainaya T.S., Grishina E.M., Sorokina T.M., Shileiko L.V., Gogolevsky P.A., Kalugina A.S., Morina G.V., Togobetsky A.S., Tanevsky V.E., Zdanovsky V.M., Gogolevskaya I.K., Kramerov D.A., Polyakov A.V., Kurilo L.F. Types of Y chromosome deletions and their frequency in infertile men. *Russ. J. Genet*. 2006;42(8):936-941. DOI 10.1134/S1022795406080138]
- Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Курило Л.Ф., Рыжкова О.П., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFc-региона. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;2:48-57
- [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M., Shileiko L.V., Kurilo L.F., Ryzhkova O.P., Chukhrova A.L., Polyakov A.V. Characteristics of spermatogenesis in infertile men with the AZFc region deletions. *Andrologiya i Genitalnaya Khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2014;2:48-57 (in Russian)]
- Черных В.Б., Рыжкова О.П., Кузнецова И.А., Казарян М.С., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Щагина О.А., Поляков А.В. Делеции AZFc региона Y-хромосомы у российских фертильных мужчин. *Генетика*. 2022;58(7):838-845. DOI 10.31857/S0016675822070049
- [Chernykh V.B., Ryzhkova O.P., Kuznetsova I.A., Kazaryan M.S., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Schagina O.A., Polyakov A.V. Deletions in AZFc region of Y chromosome in Russian fertile men. *Russ. J. Genet*. 2022;58(7):850-856. DOI 10.1134/s1022795422070043]
- Akbarzadeh Khiavi M., Jalili A., Safary A., Gharedaghchi Z., Mirinezhad S.K., Mehdizadeh A., Rahmani S.A. Karyotypic abnormalities and molecular analysis of Y chromosome microdeletion in Iranian Azeri Turkish population infertile men. *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2020;66(2):140-146. DOI 10.1080/19396368.2019.1682083
- Alimardanian L., Saliminejad K., Razi S., Ahani A. Analysis of partial azoospermia factor c deletion and DAZ copy number in azoospermia and severe oligozoospermia. *Andrologia*. 2016;48(9):890-894. DOI 10.1111/and.12527
- Arredi B., Ferlin A., Speltra E., Bedin C., Zuccarello D., Ganz F., Marchina E., Stuppia L., Krausz C., Foresta C. Y-chromosome haplogroups and susceptibility to azoospermia factor c microdeletion in an Italian population. *J. Med. Genet*. 2007;44(3):205-208. DOI 10.1136/jmg.2006.046433
- Bahmanimehr A., Zeighami S., Namavar Jahromi B., Anvar Z., Parsanezhad M.E., Davari M., Montazeri S. Detection of Y chromosome microdeletions and hormonal profile analysis of infertile men undergoing assisted reproductive technologies. *Int. J. Fertil. Steril*. 2018;12(2):173-177. DOI 10.22074/ijfs.2018.5244
- Bansal S.K., Gupta G., Rajender S. Y chromosome b2/b3 deletions and male infertility: a comprehensive meta-analysis, trial sequential analysis and systematic review. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res*. 2016a; 768:78-90. DOI 10.1016/j.mrrev.2016.04.007
- Bansal S.K., Jaiswal D., Gupta N., Singh K., Dada R., Sankhwar S.N., Gupta G., Rajender S. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. *Sci. Rep*. 2016b;6:19798. DOI 10.1038/srep19798
- Behulova R., Varga I., Strhakova L., Bozikova A., Gabrikova D., Boronova I., Repiska V. Incidence of microdeletions in the AZF region of the Y chromosome in Slovak patients with azoospermia. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub*. 2011;155(1): 33-38. DOI 10.5507/bp.2011.006
- Beyaz C.C., Gunes S., Onem K., Kulac T., Asci R. Partial deletions of Y-chromosome in infertile men with non-obstructive azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia in a Turkish population. *In Vivo*. 2017;31(3):365-371. DOI 10.21873/invivo.11068
- Choi J., Song S.H., Bak C.W., Sung S.R., Yoon T.K., Lee D.R., Shim S.H. Impaired spermatogenesis and gr/gr deletions related to Y chromosome haplogroups in Korean men. *PLoS One*. 2012;7(8): e43550. DOI 10.1371/journal.pone.0043550
- Cioppi F., Rosta V., Krausz C. Genetics of azoospermia. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(6):3264. DOI 10.3390/ijms22063264
- Colaco S., Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2018; 16(1):14. DOI 10.1186/s12958-018-0330-5
- Deng C.Y., Zhang Z., Tang W.H., Jiang H. Microdeletions and vertical transmission of the Y-chromosome azoospermia factor region. *Asian J. Androl*. 2023;25(1):5-12. DOI 10.4103/aja2021130
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Wozniak M., Grzybowski T., Dambueva I., Zakharov I. Y-chromosome haplogroup N dispersals from south Siberia to Europe. *J. Hum. Genet*. 2007;52(9):763-770. DOI 10.1007/s10038-007-0179-5
- Ferlin A., Tessari A., Ganz F., Marchina E., Barlati S., Garolla A., Engl B., Foresta C. Association of partial AZFc region deletions with spermatogenic impairment and male infertility. *J. Med. Genet*. 2005;42(3):209-213. DOI 10.1136/jmg.2004.025833
- Fu M., Chen M., Guo N., Lin M., Li Y., Huang H., Cai M., Xu L. Molecular genetic analysis of 1,980 cases of male infertility. *Exp. Ther. Med*. 2023;26(1):345. DOI 10.3892/etm.2023.12044
- Ghorbel M., Gargouri S.B., Zribi N., Abdallah F.B., Cherif M., Keskes R., Chakroun N., Sellami A., McElreavey K., Fakhfakh F., Ammar-Keskes L. Partial microdeletions in the Y-chromosome AZFc region are not a significant risk factor for spermatogenic impairment in Tunisian infertile men. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2012;16(7): 775-779. DOI 10.1089/gtmb.2012.0024



- Hallast P., Kibena L., Punab M., Arciero E., Rootsi S., Grigorova M., Flores R., Jobling M.A., Poolamets O., Pomm K., Korrovits P., Rull K., Xue Y., Tyler-Smith C., Laan M. A common 1.6 MB Y-chromosomal inversion predisposes to subsequent deletions and severe spermatogenic failure in humans. *eLife*. 2021;10:e65420. DOI 10.7554/eLife.65420
- Hucklenbroich K., Gromoll J., Heinrich M., Hohoff C., Nieschlag E., Simoni M. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal spermatogenesis. *Hum. Reprod.* 2005;20(1):191-197. DOI 10.1093/humrep/deh558
- Iijima M., Shigehara K., Igarashi H., Kyono K., Suzuki Y., Tsuji Y., Kobori Y., Kobayashi H., Mizokami A. Y chromosome microdeletion screening using a new molecular diagnostic method in 1030 Japanese males with infertility. *Asian J. Androl.* 2020;22(4):368-371. DOI 10.4103/aja.aja\_97\_19
- Illumäe A.M., Reidla M., Chukhryaeva M., Järve M., Post H., Karmin M., Saag L., Agdzhoyan A., Kushniarevich A., Litvinov S., Ekomasova N., Tambets K., Metspalu E., Khusainova R., Yunusbayev B., Khusnutdinova E.K., Osipova L.P., Fedorova S., Utevska O., Koshel S., Balanovska E., Behar D.M., Balanovsky O., Kivisild T., Underhill P.A., Villems R., Rootsi S. Human Y chromosome haplogroup N: a non-trivial time-resolved phylogeography that cuts across language families. *Am. J. Hum. Genet.* 2016;99(1):163-173. DOI 10.1016/j.ajhg.2016.05.025
- Johnson M., Raheem A., De Luca F., Hallerstrom M., Zainal Y., Posey S., Mohammadi B., Moubasher A., Johnson T.F., Muneer A., Sangster P., Ralph D.J. An analysis of the frequency of Y-chromosome microdeletions and the determination of a threshold sperm concentration for genetic testing in infertile men. *BJU Int.* 2019;123(2):367-372. DOI 10.1111/bju.14521
- Krausz C., Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum. Genet.* 2017;136(5):637-655. DOI 10.1007/s00439-017-1793-8
- Krausz C., Cioppi F., Riera-Escamilla A. Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2018;18(4):331-346. DOI 10.1080/14737159.2018.1453358
- Krausz C., Navarro-Costa P., Wilke M., Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state of the art 2023. *Andrology*. 2024;12(3):487-504. DOI 10.1111/andr.13514
- Kuroda S., Usui K., Sanjo H., Takeshima T., Kawahara T., Uemura H., Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod. Med. Biol.* 2020;19(4):314-322. DOI 10.1002/rmb2.12336
- Kuzmanovska M., Noveski P., Terzic M., Plaseski T., Kubelka-Sabit K., Filipovski V., Lazarevski S., Sukarova Stefanovska E., Plaseska-Karanfilska D. Y-chromosome haplogroup architecture confers susceptibility to azoospermia factor c microrearrangements: a retrospective study. *Croat. Med. J.* 2019;60(3):273-283. DOI 10.3325/cmj.2019.60.273
- Levkova M., Chervenkov T., Angelova L. The association of gr/gr deletion in the Y chromosome and impaired spermatogenesis in Bulgarian males: a pilot study. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2020;25:10. DOI 10.1186/s43043-020-00020-9
- Liu T., Song Y.X., Jiang Y.M. Early detection of Y chromosome microdeletions in infertile men is helpful to guide clinical reproductive treatments in southwest of China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(5):e14350. DOI 10.1097/MD.00000000000014350
- Lo Giacco D., Chianese C., Sánchez-Curbelo J., Bassas L., Ruiz P., Rajmil O., Sarquella J., Vives A., Ruiz-Castañé E., Oliva R., Ars E., Krausz C. Clinical relevance of Y-linked CNV screening in male infertility: new insights based on the 8-year experience of a diagnostic genetic laboratory. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014;22(6):754-761. DOI 10.1038/ejhg.2013.253
- Lu C., Jiang J., Zhang R., Wang Y., Xu M., Qin Y., Lin Y., Guo X., Ni B., Zhao Y., Diao N., Chen F., Shen H., Sha J., Xia Y., Hu Z., Wang X. Gene copy number alterations in the azoospermia-associated AZFc region and their effect on spermatogenic impairment. *Mol. Hum. Reprod.* 2014;20(9):836-843. DOI 10.1093/molehr/gau043
- Mokánszki A., Ujfalusi A., Gombos É., Balogh I. Examination of Y-chromosomal microdeletions and partial microdeletions in idiopathic infertility in East Hungarian patients. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018;11(4):329-336. DOI 10.4103/jhrs.JHRS\_12\_18
- Osadchuk L.V., Shantanova L.N., Troev I.V., Kleshchev M.A., Osadchuk A.V. Regional and ethnic differences in semen quality and reproductive hormones in Russia: a Siberian population-based cohort study of young men. *Andrology*. 2021;9:1512-1525. DOI 10.1111/andr.13024
- Osadchuk L., Vasiliev G., Kleshchev M., Osadchuk A. Androgen receptor gene CAG repeat length varies and affects semen quality in an ethnic-specific fashion in young men from Russia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10594. DOI 10.3390/ijms231810594
- Pan Y., Li L.L., Yu Y., Jiang Y.T., Yang X., Zhang H.G., Liu R.Z., Wang R.X. Natural transmission of b2/b3 subdeletion or duplication to expanded Y chromosome microdeletions. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:6559-6563. DOI 10.12659/MSM.911644
- Peterlin B., Kunej T., Sinkovec J., Gligorievska N., Zorn B. Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. *Hum. Reprod.* 2002;17(1):17-24. DOI 10.1093/humrep/17.1.17
- Plaseski T., Novevski P., Kocevka B., Dimitrovski C., Efremov G.D., Plaseska-Karanfilska D. AZF deletions in infertile men from the Republic of Macedonia. *Prilozi*. 2006;27(1):5-16
- Repping S., van Daalen S.K., Korver C.M., Brown L.G., Marszalek J.D., Gianotten J., Oates R.D., Silber S., van der Veen F., Page D.C., Rozen S. 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):1046-1052. DOI 10.1016/j.ygeno.2003.12.018
- Rozen S.G., Marszalek J.D., Irenze K., Skaletsky H., Brown L.G., Oates R.D., Silber S.J., Ardlie K., Page D.C. AZFc deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;91(5):890-896. DOI 10.1016/j.ajhg.2012.09.003
- Sin H.S., Koh E., Shigehara K., Sugimoto K., Maeda Y., Yoshida A., Kyono K., Namiki M. Features of constitutive gr/gr deletion in a Japanese population. *Hum. Reprod.* 2010;25(9):2396-2403. DOI 10.1093/humrep/deq191
- Waseem A.S., Singh V., Makker G.C., Trivedi S., Mishra G., Singh K., Rajender S. AZF deletions in Indian populations: original study and meta-analyses. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020;37(2):459-469. DOI 10.1007/s10815-019-01661-0
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization, 2021
- Yang Y., Ma M., Li L., Su D., Chen P., Ma Y., Liu Y., Tao D., Lin L., Zhang S. Differential effect of specific gr/gr deletion subtypes on spermatogenesis in the Chinese Han population. *Int. J. Androl.* 2010;33(5):745-754. DOI 10.1111/j.1365-2605.2009.01015.x
- Ye J.J., Ma L., Yang L.J., Wang J.H., Wang Y.L., Guo H., Gong N., Nie W.H., Zhao S.H. Partial AZF c duplications not deletions are associated with male infertility in the Yi population of Yunnan Province, China. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2013;14(9):807-815. DOI 10.1631/jzus.B1200301
- Zhang F., Lu C., Li Z., Xie P., Xia Y., Zhu X., Wu B., Cai X., Wang X., Qian J., Wang X., Jin L. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J. Med. Genet.* 2007;44(7):437-444. DOI 10.1136/jmg.2007.049056

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 08.02.2024. После доработки 01.07.2024. Принята к публикации 08.07.2024.