

УДК 575.224.232.52:616.699

ДЕЛЕЦИИ *AZFc* РЕГИОНА Y-ХРОМОСОМЫ У РОССИЙСКИХ
ФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН© 2022 г. В. Б. Черных^{1,2,*}, О. П. Рыжкова¹, И. А. Кузнецова¹, М. С. Казарян¹, Т. М. Сорокина¹,
Л. Ф. Курило¹, О. А. Шагина¹, А. В. Поляков¹¹Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

*e-mail: chernykh@med-gen.ru

Поступила в редакцию 22.12.2021 г.

После доработки 13.01.2022 г.

Принята к публикации 28.02.2022 г.

Микроделеции Y-хромосомы являются одними из частых вариаций числа копий (CNV), связанных с нарушением фертильности и бесплодием у мужчин. Исследованы частота и спектр делеций в регионе *AZFc* (локус Yq11.223) у российских фертильных мужчин ($n = 436$). Полные делеции региона *AZFc* (b2/b4) не выявлены в исследованной выборке, частичные *AZFc*-делеции обнаружены у 77 (17.7%) индивидуумов. Наиболее частыми типами из них являлись делеции b2/b3 и gr/gr, которые детектированы у 64 (14.7%) и 10 (2.3%) пациентов и составили 72.8 и 23.3% всех выявленных микроделеций Y-хромосомы соответственно. Другие (редкие) типы частичных делеций *AZFc* детектированы у 3 (0.7%) мужчин. Полученные данные свидетельствуют, что у российских фертильных мужчин частичные делеции региона *AZFc* являются распространенными микроделеционными вариантами (CNV) Y-хромосомы, при этом делеция b2/b3, характерная для N1-гаплогруппы, является наиболее частым их типом.

Ключевые слова: Y-хромосома, локус *AZF*, микроделеции, сперматогенез, мужская фертильность.

DOI: 10.31857/S0016675822070049

Микроделеции Y-хромосомы являются одной из частых генетических причин нарушения репродуктивной функции у мужчин. Патогенные делеции эухроматиновой области длинного плеча Y-хромосомы (локусы Yq11.221-q11.223) приводят к нарушению сперматогенеза и мужской фертильности [1–6]. Данный участок региона MSY (the Male Specific region of the human Y chromosome) содержит ряд генов, имеющих тестис-специфичную экспрессию и контролирующих сперматогенез [7]. В нем картирован локус (регион) *AZF* (Azoospermia Factor, “фактор азооспермии”), в котором согласно локализации крупных повторяющихся микроделений выделены три (суб)региона: *AZFa*, *AZFb* и *AZFc* [1]. Цитогенетически идентифицируемые несбалансированные структурные перестройки с вовлечением Y-хромосомы (кольцевые и изодисцентрические хромосомы, транслокации, терминальные делеции и др.) и микроделеции ее длинного плеча (Yq) могут приводить к потере всего локуса *AZF* (Yq11.2) или каких-либо его частей [2–4].

Наиболее часто микроструктурные перестройки Y-хромосомы возникают в регионе *AZFc* (локус Yq11.223), что связано с присутствием в нем мно-

жества протяженных повторов (ампликонов), имеющих высокую степень гомологии (более 99.9%) (рис. 1) [7–10]. Межхроматидная и внутривхроматидная неаллельная гомологичная рекомбинация (NAHR) приводит к образованию несбалансированных микроструктурных перестроек — микроделений и дупликаций (вариаций числа копий — copy number variation, CNV) Y-хромосомы [6, 8–10]. Все полные *AZF*-делеции, т. е. удаляющие целиком один регион или более протяженные, являются патогенными мутациями *de novo* и вызывают выраженное нарушение сперматогенеза, приводя к мужскому бесплодию вследствие азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени [1–6]. Крайне редко у некоторых пациентов с олигозооспермией, имеющих “нетяжелые” типы патогенных микроделений Y-хромосомы, например, делеции региона *AZFc*, отмечают сохранение фертильности, но бесплодие у их сыновей [1, 11, 12]. Полные делеции региона *AZFc* (делеции b2/b4) являются наиболее частым типом патогенных микроделений Y-хромосомы, составляющих 65–70% всех клинически значимых *AZF*-делений, и приводят к необструктивной азооспермии или выраженной олигозооспермии [1–6, 9, 13]. Про-

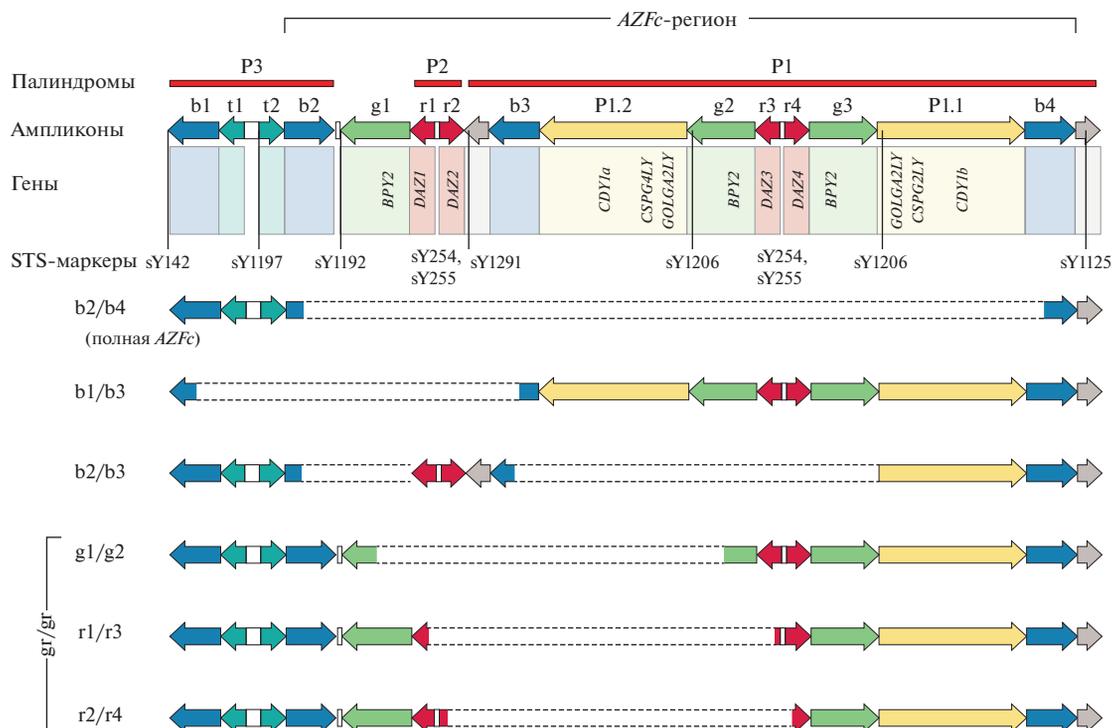


Рис. 1. Схематичное изображение *AZFc*-региона Y-хромосомы человека, располагающихся в нем палиндромов и ампликонов, а также частых типов его делеций. Сверху показана протяженность региона *AZFc*. Далее, сверху вниз: палиндромы (P1, P2 и P3), ампликоны (показаны стрелками различного цвета) гены данного региона Y-хромосомы и исследованные STS-маркеры (маркеры sY254 и sY255 присутствуют в каждой копии гена *DAZ*), ниже представлены основные типы делеций (полная *AZFc* – b2/b4, частичные – b1/b2, b2/b3, gr/gr делеции и подтипы gr/gr делеции g1/g2, r1/r3, r2/r4).

ведение процедуры экстракорпорального оплодотворения методом ИКСИ (от англ. ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection, введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) позволяет решить проблему мужского бесплодия у большинства пациентов с полными *AZFc* делециями [14].

В отличие от полных неполные (частичные) делеции региона *AZFc* или в его проксимальной границе – области, также относящемуся к региону *AZFb* (частично перекрывающемуся с ним) встречаются как у мужчин с бесплодием, так и у фертильных мужчин. При этом они часто являются микроструктурными полиморфизмами (непатогенными CNV) Y-хромосомы, которые наследуются по мужской линии [2, 4, 6–10]. Это обусловлено ди-/мультикопийностью генов данного региона (*DAZ*, *BPY2*, *CDY1*, *CSPG4LY*, *GOLG2ALY*) [7–10], поэтому при частичных делециях данного региона Y-хромосомы теряется только часть копий его генов, но сохраняется их функция, при этом размер делеций может достигать 1.6–2.2 млн пн [15–20]. Роль многих частичных делеций региона *AZFc* в нарушении сперматогенеза и мужской фертильности окончательно не установлена. По крайней мере для некоторых

их типов, например делеций gr/gr, показано, что они могут являться генетическими факторами нарушения мужской фертильности, предрасполагающими к снижению количества и качества сперматозоидов у мужчин различных национальностей [9, 19, 21]. Частота и спектр частичных *AZFc*-делеций варьируют в разных популяциях и клинических группах мужчин (фертильные, с нормозооспермией, бесплодием и различными формами патозооспермии), при этом данные исследований свидетельствуют об определенных этнических различиях по частоте и типам делеций, а также о связи многих микроструктурных перестроек Y-хромосомы с ее гаплотипом [2, 9, 10, 16–20].

Цель исследования – определение частоты и спектра делеционных нарушений *AZFc* региона Y-хромосомы у российских фертильных мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованная выборка состояла из 436 неродственных российских мужчин с доказанной фертильностью, являющихся биологическими отцами не менее одного ребенка от беременностей, наступивших естественным путем. Факт биоло-

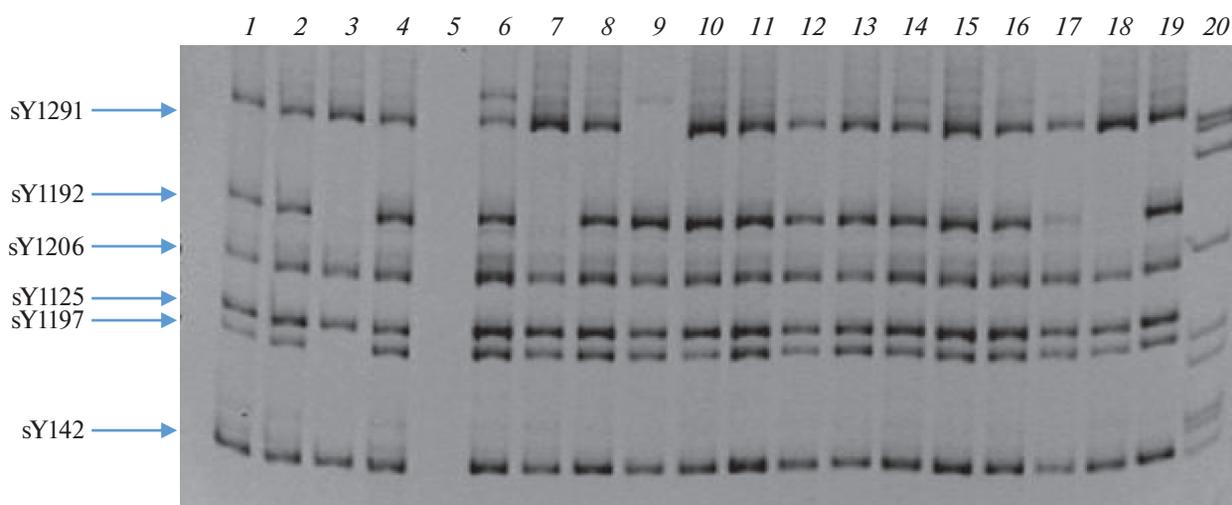


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов мультиплексной ПЦР в 7%-ном полиакриламидном геле (ПААГ). Сверху указан номер дорожек (1–20), слева – STS-маркеры. Дорожки 1, 2, 6, 8, 10–17, 19 – норма (отсутствие делеций); дорожка 3 – делеция sY1192, sY1197 (делеция в пределах палиндрома P3); дорожка 4 – положительный контроль; дорожка 5 – отрицательный контроль (без ДНК); дорожка 7 – делеция маркера sY1192 (b2/b3), дорожки 9 и 18 – делеция маркера sY1291 (gr/gr), дорожка 20 – маркер молекулярного веса.

гического отцовства подтвержден результатами ДНК-исследования по поводу определения биологического родства.

Кровь получали методом венепункции в одноразовые пластиковые пробирки с консервантом (0.5 М раствор ЭДТА) в соотношении консервант/кровь – 1 : 10. Геномную ДНК выделяли с помощью наборов DNA prep 100 (“Diatom”, Россия) и Wizard genomic purification kit (“Promega”, США).

Для детекции микроделечий Y-хромосомы использовали метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (мПЦР). Для выявления делеций региона *AZFc* анализировали наличие/отсутствие шести STS (sequence-tagged site)-локусов (ДНК-маркеров): sY1192, sY1291 и sY1206, а также его границ: проксимальная – sY142, sY1197 граница (палиндром P3) и дистальная – sY1125 (табл. 1). Для полных *AZFc*-делечий (делечий b2/b4) характерно отсутствие амплификации следующих STS-локусов Y-хромосомы: sY1192, sY1291, sY1206, для

Таблица 1. Характеристика различных типов делеций *AZFc*-региона Y-хромосомы по наличию STS-локусов, размеру делеции, числу утраченных и сохраненных генов

Делеция	Наличие STS-локусов						Всего утраченных генов	Число присутствующих копий генов и транскрипционных единиц	Размер делеции, млн пн
	sY142	sY1197	sY1192	sY1291	sY1206	sY1125			
P3a, P3b, P3c	+/-	-	+/-	+	+	+	6–9	23–26	1.0–1.3
P3d	+	-	+	+	+	+	1	31	0.03
b1/b3	+	-	-	-	+	+	12	20	1.6
b2/b3 (g1/g3)	+	+	-	+	+	+	12	20	1.8 (2.2)
gr/gr	+	+	+	-	+	+	9	23	1.6
b2/b4 (полная делеция <i>AZFc</i>)	+	+	-	-	-	+	21	11	3.5
Нет делеций (референсная Y-хромосома)	+	+	+	+	+	+	-	32	-

Таблица 2. Делеции *AZFc*-региона Y-хромосомы, обнаруженные у российских фертильных мужчин

Тип делеции <i>AZFc</i> -региона	Делетированные STS-маркеры	Число обнаруженных делеций, <i>n</i> (частота делеций, %)
Полная делеция региона <i>AZFc</i> (del 'b2/b4')	sY1192, sY1291, sY1206	0 (0.0)
del b1/b3	sY1192, sY1197, sY1291	0 (0.0)
del b2/b3	sY1192	64 (14.7)
del gr/gr	sY1291	10 (2.3)
del P3a/b/c	sY1192, sY1197	1 (0.2)
del P3d	sY1197	0 (0.0)
Другие типы частичных делеций региона <i>AZFc</i>	sY1192, sY1206	1 (0.2)
	sY1291, sY1206	1 (0.2)
	sY1206	0 (0.0)
Всего делеций:		77 (17.7)

делеций b2/b3 – отсутствие локуса sY1192, для делеций gr/gr – отсутствие локуса sY1291, для делеций b1/b3 – одновременное отсутствие локусов sY1192, sY1197 и sY1291.

Аmplификацию ДНК выполняли на программируемом термоциклере MC2 (“ДНК-технология”, Россия) с использованием Taq-полимеразы. Реакционная смесь включала: 3 мкл геномной ДНК, 2.5 мкл каждого dNTP в 2.5 мкл однократного буфера для ПЦР (67 мМ Tris-HCl, pH 8.8, 16.6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0.01% Twin-20), добавляли 0.3 мкл термофильной ДНК-полимеразы с анти-телами, 20–30 мкл минерального масла. ПЦР проводили в следующем режиме: первоначальная денатурация $t = 95^{\circ}\text{C} - 2$ мин, $t = 94^{\circ}\text{C} - 45$ с, $t = 65^{\circ}\text{C} - 45$ с, $t = 72^{\circ}\text{C} - 45$ с, финальная достройка $t = 72^{\circ}\text{C} - 7$ мин. Результаты амплификации оценивали методом электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующим окрашиванием в растворе бромистого этидия (0.1 мкг/мл в $1 \times$ TBE). Оценку полученных результатов и запись изображений полученных гелей проводили с использованием станции гель-документирования GEL DOC 2000 и пакета программ “QUANTITY ONE®” фирмы “BIORAD” (Италия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Микроделеции Y-хромосомы обнаружены у 77 (17.7%) из 436 фертильных мужчин (табл. 2, рис. 1). Среди обследованных индивидуумов не обнаружено делеций, целиком захватывающих *AZFc*-регион, т.е. полных делеций *AZFc* (b2/b4). Все детектированные микроделеции удаляли только часть региона *AZFc* или его проксимальной границы (палиндром P3), т.е. являлись неполными/частичными делециями данного региона. Наиболее частыми типами из них являлись делеции b2/b3 и gr/gr, детектированные у 64 (14.7%) и 10 (2.3%) мужчин

соответственно. Данные вариации числа копий составили 83.1 и 13.0% от всех выявленных микроделеций Y-хромосомы соответственно. Другие (редкие) типы частичных делеций *AZFc* детектированы у 3 (0.7%) индивидуумов. Среди них одна делеция (с утратой локусов sY1192 и sY1197) располагалась в проксимальной области региона *AZFc* и захватывала палиндром P3, а две другие делеции частично захватывали палиндромы P2 или P1 (sY1192, sY1206, $n = 1$; sY1291, sY1206, $n = 1$) (табл. 2).

Вероятно, что все обнаруженные микроделеции характеризовались потерей двух копий генов семейства *DAZ*, представленных на референсной Y-хромосоме в четырех копиях (*DAZI-4*). Среди мужчин исследованной выборки не обнаружена делеция b1/b3, при которой также утрачиваются две из четырех копий гена *DAZ*, а также отсутствуют локусы sY1192, sY1197 и sY1291. Также ни у одного пациента не отмечено делеций, захватывающих только локусы sY142 и sY1125, располагающиеся в проксимальной и дистальной границах региона *AZFc* соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многими авторами показана выраженная вариабельность по частоте и спектру микроделеций длинного плеча Y-хромосомы в различных группах мужчин [2, 4, 5]. В значительной мере они зависят от критериев формирования исследуемой выборки. Основными факторами, влияющими на частоту и типы делеций в локусе *AZF* (Yq11.2), являются наличие фертильности, мужского бесплодия и его причин (в том числе не связанных с микроделециями Y-хромосомы), наличие и степень нарушения сперматогенеза и выраженность сперматологических изменений (форма патозооспермии). Наиболее высокую частоту (в среднем около 10%) клинически

значимых микроделечий в локусе Yq11.2 регистрируют среди мужчин с необструктивной (секреторной) азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени неясного генеза [4–6, 9]. При этом частота патогенных микроделечий Y-хромосомы (большинство из которых являются полными “классическими”) *AZF*-делечиями, у мужчин с нарушением фертильности существенно не зависит от региона мира/страны, т.е. от этнического состава исследуемой выборки [22].

Наиболее частым типом патогенных микроделечий Y-хромосомы является полная делеция региона *AZFc* (b2/b4), доля которой составляет 65–75% всех полных *AZF*-делечий [1–6, 9]. Ее частота у российских мужчин с бесплодием, связанным с азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени, составляет 8.2% [3]. Данная делеция имеет размер 3.5 млн пн и возникает в результате несбалансированной рекомбинации между ампликонами b2 (blue2) и b4 (blue 4), располагающимися в дистальных областях палиндромов P3 и P1 соответственно (рис. 1) и приводит к потере 21 из 32 генов и транскрибирующихся последовательностей данного региона (табл. 1) [8]. В исследованной нами выборке фертильных мужчин не обнаружено полных делечий региона *AZFc* (делечий b2/b4 и других более протяженных делечий), все детектированные делечии являлись частичными.

В литературе сообщались единичные случаи сохранной фертильности у мужчин, имевших патогенные микроделечии Y-хромосомы, в том числе полные делечии региона *AZFc* [1, 11, 12]. Данные случаи, как правило, были выявлены при обследовании их сыновей, которые обращались для медицинской помощи в связи с бесплодием в браке. У мужчин с полными делечиями региона *AZFc* может встречаться не только азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени (сниженное количество сперматозоидов в эякуляте, менее 1–2 млн/мл), но и менее тяжелые формы олигозооспермии, что может быть совместимо с сохранением фертильности при отсутствии тяжелой астено-/тератозооспермии помимо олигозооспермии [1, 4, 11–14].

У мужчин с частичными делечиями региона *AZFc* в отличие от полных *AZFc*-делечий, напротив, отмечается широкая вариабельность в показателях спермограммы (от нормозооспермии до различных по тяжести форм патозооспермии вплоть до азооспермии). У них отмечается выраженная гетерогенность по состоянию сперматогенеза, отсутствию или наличию и выраженности нарушений репродуктивной функции (от полностью сохранной фертильности, до субфертильности и бесплодия) [2, 4–6, 9, 13].

У мужчин исследованной нами выборки не выполнялось исследование эякулята, поэтому невозможно оценить их сперматологические диа-

гнозы. Наличие фертильности не равнозначно нормозооспермии (нормальным количественным и качественным показателям сперматозоидов) и наоборот. Частота нормозооспермии в супружеских парах с бесплодием в браке составляет 11–30% [23]. Вероятно, что только часть обследованных имели нормозооспермию, другая часть – патозооспермию. Кроме того, следует учитывать, что могут как количественные, так и качественные характеристики эякулята существенно изменяться со временем, и для их оценки у фертильных мужчин следует их анализировать на момент наступления беременности/родов, а не спустя длительного срока, поскольку это может не отражаться на показателях спермограммы. Сперматологические исследования, которые оценивали бы сперматологические показатели в динамике, у мужчин с микроделечиями Y-хромосомы не проводились.

Зависимость частоты и типов частичных микроделечий в локусе *AZF* от этнического происхождения и гаплотипа Y-хромосомы показана во многих исследованиях [16–20]. Так, у мужчин из западноевропейских популяций наиболее распространенным типом частичных делечий региона *AZFc* является делеция gr/gr [19, 21, 23]. Она заняла второе место по частоте *AZF*-делечий у российских фертильных мужчин (2.3%). Частота делечии gr/gr варьирует среди мужчин из различных регионов мира, так в США она составляет 2.1, в Польше – 2.5, Индии – 6.7, Тунисе – 7.1, Вьетнаме – 15% [19]. Делеция gr/gr приводит к потере 9 из 32 генов и транскрибирующихся последовательностей *AZFc*-региона, и имеет размер около 1.6 млн пн (табл. 1). Делеция gr/gr является наиболее частой микроделечией Y-хромосомы у мужчин различных этнических групп, при этом распространенность делечий gr/gr варьирует от 2.1 до 12.5% среди у индивидумов из общей популяции [24]. Исследование крупных выборок мужи от 0 до 10.2% среди мужчин с нормозооспермией из различных популяций и мета-анализ исследований позволили установить, что наличие gr/gr увеличивает вероятность сниженного количества сперматозоидов в эякуляте, т.е. является фактором риска снижения мужской фертильности в среднем в два раза [19, 21]. Однако тестирование на наличие частичных делечий региона *AZFc* не является обязательным для диагностики причин мужского бесплодия [22, 24].

Следует отметить, что некоторые распространенные частичные микроделечии Y-хромосомы, в частности делечии gr/gr представляют собой не одинаковые вариации числа копий (CNV). Они имеют различные подтипы (g1/g2, r1/r3, r2/r4 и другие) размер и генный состав, вследствие различий в механизме формирования [2, 9, 10, 20]. Определение подтипов (субтипирование) делечий, а также наличия микроинверсий и частич-

ных дупликаций *AZFc*-региона требует дополнительного молекулярно-генетического исследования. Их субтипирование так же как и Y-гаплотипирование не было выполнено в данном исследовании, так как это не входило в задачи исследования. Y-гаплотипирование и определение копий утраченных генов региона *AZFc* не используется широко в ДНК-диагностике мужского бесплодия [22].

В исследованной группе российских фертильных мужчин наиболее частой частичной *AZFc*-делецией является b2/b3 (g1/g3). Данный вариант числа копий (CNV) в локусе Yq11.223 приводит к потере 12 из 32 генов и транскрибирующихся последовательностей *AZFc*-региона, и имеет размер около 1.8 млн пн (табл. 1). Она является микроделеционным полиморфизмом, характерным для N1-гаплогруппы Y-хромосомы [17, 18]. Наибольшую частоту делеции b2/b3 отмечают у мужчин из Северной Евразии, а также в Прибалтийских регионах. Частота данной гаплогруппы Y-хромосомы у российских мужчин составляет в среднем около 15% [17, 25]. Ее влияние на сперматологические показатели и мужскую фертильность не доказана у мужчин разных этнических групп [19, 26]. Полученные данные свидетельствуют о том, что делеция 'b2/b3' не оказывает существенного влияния на сперматогенез и мужскую фертильность.

Делеция 'b1/b3', имеющая размер 1.6 млн пн (табл. 1), в исследованной выборке не обнаружена. Данная микроделеция Y-хромосомы является редкой, ее частота у мужчин из общей популяции составляет примерно 0.1% [19]. Поскольку другие типы частичных делеций региона *AZFc* (помимо делеций b2/b3, gr/gr) описаны в небольшом количестве случаев, их фенотипическое влияние на сперматогенез и мужскую фертильность изучено недостаточно. Очевидно, что их наличие не вызывает мужское бесплодие, поскольку не приводит к выраженным нарушениям сперматогенеза и оплодотворяющей способности сперматозоидов [19].

Помимо рассмотренных описанных выше вариантов числа копий в данном исследовании и другими авторами описаны другие типы микроделеций и микродупликаций, располагающихся в палиндромах 1, 2 и 3 [2, 9, 10, 15, 27, 28] Y-хромосомы. Некоторые из них обнаружены неоднократно, т.е. являются рекуррентными, например, делеции палиндрома P3 (P3a-d), другие – описаны в единичных публикациях. Наличие некоторых типов микроструктурных перестроек в палиндромной области Y-хромосомы, их высокая частота рекомбинаций/мутаций в регионе *AZFc* может оказывать влияние на "стабильность" хромосомы и predisposing к возникновению ее дополнительных микроструктурных вариантов и структурных аномалий Y-хромосомы, влияя на мужскую фертильность и эволюцию [9, 10, 20, 28].

Для некоторых вариаций числа копий (CNV), в частности частичных *AZF*-делеций, предполагают не снижение, а повышение концентрации сперматозоидов в эякуляте. Очевидно, что их микроструктурные варианты Y-хромосомы, связанные с ее гаплотипом, определяют количество (копийность и соотношение копий) Y-сцепленных (и других) генов, контролирующих сперматогенез. Это может быть как фактором, снижающим активность сперматогенеза, приводя к олигозооспермии, так и одним из факторов повышения его активности, predisposing к полизооспермии [27, 28].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что частичные делеции региона *AZFc* Y-хромосомы являются распространенными микроделеционными полиморфизмами и часто встречаются у российских фертильных мужчин. Наиболее частая из них делеция 'b2/b3' характерна для N-гаплогруппы Y-хромосомы, часто встречающейся среди мужчин Северной Евразии. Очевидно, что данная микроделеция Y-хромосомы не является причиной мужского бесплодия и нарушения сперматогенеза. Вторая по частоте делеция – 'gr/gr', в настоящее время рассматривается как фактор снижения мужской фертильности. Влияние других редких типов делеции редких *AZF*-микроделеций на сперматогенез, и риск развития его нарушений и снижения мужской фертильности остается недостаточно изученным и требует дальнейшего исследования.

Работа выполнена в рамках проекта "Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция "Репродуктивное здоровье человека" № 15.БРК.21.0008 Министерства науки и высшего образования РФ.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (*AZF*) mapped to different subregions in Yq11 // Hum. Mol. Genet. 1996. V. 5. № 7. P. 933–943. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.933>
2. Vogt P.H. *AZF* deletions and Y chromosomal haplogroups: History and update based on sequence // Hum. Reprod. Update. 2005. V. 11. № 4. P. 319–336. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi017>

3. Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескорвайная Т.С. и др. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием // Генетика. 2006. Т. 42. № 8. P. 1130–1136.
4. Черных В.Б. AZF-делеции — частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований // Проблемы репродукции. 2009. Т. 15. № 1. С. 10–15.
5. Krausz C., Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome // Hum. Genet. 2017. V. 136. № 5. P. 637–655.
<https://doi.org/10.1007/s00439-017-1793-8>
6. Черных В.Б. Гоносомные аномалии и CNV и их диагностика // Мед. генетика. 2018. Т. 17. № 10. С. 8–14.
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.10.8-14>
7. Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J. et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // Nature. 2003. V. 423. № 6942. P. 825–837.
<https://doi.org/10.1038/nature01722>
8. Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Brown L.G. et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men // Nat. Genet. 2001. V. 29. № 3. P. 279–286.
<https://doi.org/10.1038/ng757>
9. Navarro-Costa P., Gonçalves J., Plancha C.E. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility // Hum. Reprod. Update. 2010. V. 16. № 5. P. 525–542.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmq005>
10. Repping S., van Daalen S.K., Brown L.G. et al. High mutation rates have driven extensive structural polymorphism among human Y chromosomes // Nat. Genet. 2006. V. 38. № 4. P. 463–467.
<https://doi.org/10.1038/ng1754>
11. Chang P.L., Saver M.W., Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his infertile sons // Hum. Reprod. 1999. V. 14. № 11. P. 2689–2694.
<https://doi.org/10.1093/humrep/14.11.2689>
12. Calogero A.E., Garofalo M.R., Barone N. et al. Spontaneous transmission from a father to his son of a Y chromosome microdeletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) gene // J. Endocrinol. Invest. 2002. V. 25. № 7. P. 631–634.
<https://doi.org/10.1007/BF03345088>
13. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFc-региона // Андрология и генитальная хирургия. 2014. Т. 15. № 2. С. 48–57.
<https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-2-48-57>
14. Oates R.D., Silber S., Brown L.G., Page D.C. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI // Hum. Reprod. 2002. V. 17. № 11. P. 2813–2824.
<https://doi.org/10.1093/humrep/17.11.2813>
15. Jobling M.A., Samara V., Pandya A. et al. Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the Y chromosome in normal males // Hum. Mol. Genet. 1996. V. 5. № 11. P. 1767–1175.
<https://doi.org/10.1093/hmg/5.11.1767>
16. Repping S., Skaletsky H., Brown L. et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection // Nat. Genet. 2003. V. 35. № 3. P. 247–251.
<https://doi.org/10.1038/ng1250>
17. 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. V. 83. № 6. P. 1046–1052.
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2003.12.018>
18. Fernandes S., Paracchini S., Meyer L.H. et al. A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup N // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. № 1. P. 180–187.
<https://doi.org/10.1086/381132>
19. Rozen S.G., Marszalek J.D., Irenze K. et al. AZFc deletions and spermatogenic failure: A population-based survey of 20,000 Y chromosomes // Am. J. Hum. Genet. 2012. V. 91. № 5. P. 890–896.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.09.003>
20. Teitz L.S., Pyntikova T., Skaletsky H., Page D.C. Selection has countered high mutability to preserve the ancestral copy number of Y chromosome amplicons in diverse human lineages // Am. J. Hum. Genet. 2018. V. 103. № 2. P. 261–275.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.007>
21. Bansal S.K., Jaiswal D., Gupta N. et al. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses // Sci. Rep. 2016. V. 6. № 19798. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1038/srep19798>
22. Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M., Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State-of-the-art 2013 // Andrology. 2014. V. 2. № 1. P. 5–19.
<https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x>
23. Андреева М.В., Хаят С.Ш., Сорокина Т.М. и др. Формы патозооспермии у мужчин с бесплодием в браке и/или с нарушениями репродуктивной системы // Андрология и генитальная хирургия. 2017. Т. 18. № 2. С. 33–38.
<https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-2-33-38>
24. Stouffs K., Tournaye H., Van der Elst J. et al. Do we need to search for gr/gr deletions in infertile men in a clinical setting? // Hum. Reprod. 2008. V. 23. № 5. P. 1193–1199.
<https://doi.org/10.1093/humrep/den069>
25. Lumäe A.M., Reidla M., Chukhryaeva M. et al. Human Y chromosome haplogroup N: A non-trivial time-resolved phylogeography that cuts across language families // Am. J. Hum. Genet. 2016. V. 99. № 1. P. 163–173.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.025>
26. Eloualid A., Rhaissi H., Reguig A. et al. Association of spermatogenic failure with the b2/b3 partial AZFc deletion // PLoS One. 2012. V. 7. № 4. e34902.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034902>
27. Noordam M.J., van Daalen S.K., Hovingh S.E. et al. A novel partial deletion of the Y chromosome azoospermia factor c region is caused by non-homologous recombination between palindromes and may be associated with increased sperm counts // Hum. Reprod.

2011. V. 26. № 3. P. 713–723.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq386>
28. *Vaszkó T., Papp J., Krausz C. et al.* Discrimination of deletion and duplication subtypes of the deleted in azo-

ospermia gene family in the context of frequent interlo-
ci gene conversion // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 10.
e0163936.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163936>

Deletions in *AZFc* Region of Y Chromosome in Russian Fertile Men

V. B. Chernykh^{a, b, *}, O. P. Ryzhkova^a, I. A. Kuznetsova^a, M. S. Kazaryan^a,
T. M. Sorokina^a, L. F. Kurilo^a, O. A. Schagina^a, and A. V. Polyakov^a

^aResearch Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

^bPirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

*e-mail: chernykh@med-gen.ru

Y chromosome microdeletions are one of common copy number variations (CNVs) associated with male (sub)infertility. The frequency and spectrum of *AZFc* region (locus Yq11.223) deletions in Russian fertile men ($n = 436$) were studied. Complete *AZFc* (b2/b4) deletions were not detected in the studied sample, partial *AZFc* deletions were detected in 77 (17.7%) individuals. The most frequent types of them were deletions b2/b3 and gr/gr, which were detected in 64 (14.7%) and 10 (2.3%) patients and which accounted for 72.8% and 23.3% of all detected Y chromosome microdeletions, respectively. Other (rare) types of partial *AZFc* deletions were detected in 3 (0.7%) men. Obtained data indicate that partial *AZFc* deletions in Russian fertile men are common microdeletion variants (CNVs) of the Y chromosome, while the b2/b3 deletion characteristic of the N1-haplogroup is their most frequent type.

Keywords: Y chromosome, *AZF* locus, microdeletions, spermatogenesis, male fertility.