

Параметры спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских транслокаций (13;14)

М.В. Андреева, Л.Ф. Курило, М.И. Штаут, А.О. Седова, Т.М. Сорокина, В.Б. Черных

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

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

Введение. Робертсоновские транслокации (РТ) являются наиболее распространенным типом сбалансированных хромосомных аномалий. Мужчины – носители РТ имеют повышенный риск нарушений репродукции, однако причины этого недостаточно изучены.

Цель исследования – оценить параметры спермограммы у мужчин – носителей РТ (13;14).

Материалы и методы. Обследованы 24 мужчины с кариотипом 45,XY,der(13;14)(q10;q10), обратившихся в связи с бесплодием в браке ($n = 23$) или привычным невынашиванием беременности у супруги ($n = 1$).

Результаты. У 18 (75 %) пациентов выявлена олигоастенотератозооспермия, у 3 (13 %) пациентов – астенотератозооспермия, у 2 (8 %) – азооспермия. Нормозооспермия диагностирована только у 1 (4 %) пациента, у него в анамнезе – привычное невынашивание беременности у супруги.

Выводы. Бесплодие у обследованных мужчин – носителей РТ связано с нарушением сперматогенеза, у большинства пациентов приводящим к олигоастенотератозооспермии.

Ключевые слова: робертсоновские транслокации, мужское бесплодие, кариотип, эякулят, спермограмма, олигозооспермия, азооспермия

Для цитирования: Андреева М.В., Курило Л.Ф., Штаут М.И. и др. Параметры спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских транслокаций (13;14). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):81–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-81-89

Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14)

M.V. Andreeva, L.F. Kurilo, M.I. Shtaut, A.O. Sedova, T.M. Sorokina, V.B. Chernykh

N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

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

Background. Robertsonian translocations (RTs) are the most common type of balanced chromosomal abnormalities. RT male carriers have an increased risk of reproductive disorders, but the causes of this still are not clear enough.

Aim. To evaluate semen parameters in RT(13;14) male carriers.

Materials and methods. 24 men with 45,XY,der(13;14)(q10;q10) karyotype and infertility ($n = 23$) or recurrent pregnancy loss in spouse ($n = 1$).

Results. Oligoasthenoteratozoospermia was detected in 18 (75 %) patients, asthenoteratozoospermia in 3 (13 %) patients, and azoospermia in 2 (8 %) patients. Normozoospermia was detected in 1 (4 %) patient, whose wife had a history of recurrent pregnancy loss.

Conclusion. Infertility in the examined RT male carriers is associated with spermatogenesis disorders, in most cases resulted in oligozoasthenoteratozoospermia.

Key words: Robertsonian translocations, male infertility, karyotype, sperm, semen analysis, oligozoospermia, azoospermia

For citation: Andreeva M.V., Kurilo L.F., Shtaut M.I. et al. Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(4):81–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-81-89

Введение

Наиболее распространенными структурными аномалиями хромосом у человека являются хромосомные транслокации [1–2]. Реципрокная (взаимная) транслокация без потери участков вовлеченных в нее хромосом называется сбалансированной. Одним из самых распространенных типов сбалансированных хромосомных аномалий являются робертсоновские транслокации (РТ, rob) — транслокации между двумя гомологичными или негомологичными акроцентрическими хромосомами (13, 14, 15, 21 или 22), представляющие собой слияние длинных плеч хромосом в области центромер с потерей коротких плеч (содержащих копии генов рибосомных РНК) и образованием одной мета- или субметацентрической хромосомы. РТ диагностируют с частотой 1 случай на 1000 новорожденных [2]. Среди мужчин с репродуктивными проблемами их частота в 7–10 раз выше, а среди мужчин с олигозооспермией — в 13 раз выше общепопуляционной [3–5]. Самым частым типом РТ (около 74 % всех РТ) является слияние хромосом 13 и 14 — rob (13;14), его частота составляет 0,97 на 1000 [1].

Считается, что, за исключением повышенной частоты нарушений репродукции, фенотипически носительство РТ не проявляется, поскольку потеря коротких плеч двух вовлеченных в транслокацию хромосом компенсируется экспрессией генов рибосомных РНК, расположенных в остальных акроцентрических хромосомах. Однако такие пациенты имеют повышенный риск нарушения фертильности (бесплодия, невынашивания беременности), рождения ребенка с синдромом Дауна (трисомия 21), синдромом Патау (трисомия 13) или другими аномалиями [2]. У носителей гомологичных РТ не происходит конъюгации и мейотической рекомбинации дериватной хромосомы (из-за отсутствия гомолога), и формируются только анеуплоидные (дисомные и нуллисомные) гаметы [2]. У носителей гетерологичных РТ во время профазы I мейоза происходит образование тривалента, состоящего из дериватной хромосомы и двух соответствующих нормальных акроцентрических хромосом, вследствие чего может быть нарушен/блокирован мейоз и/или увеличено число анеуплоидных гамет [6–8]. В зависимости от типа расхождения (сегрегации) хромосом могут образовываться как гаметы, несущие нормальный или сбалансированный кариотип, так и гаметы с хромосомным дисбалансом, при этом имеет существенное значение пол носителя РТ. Согласно данным литературы среди носителей транслокаций (13;14) и (14;21) мужчин с бесплодием в 6 раз больше, чем женщин [9]. У мужчин с одним и тем же типом РТ параметры эякулята могут значительно отличаться, при этом причины нарушения сперматогенеза, мейоза и сперматологические нарушения недостаточно исследованы.

Цель исследования — оценить параметры спермограммы у мужчин — носителей РТ (13;14).

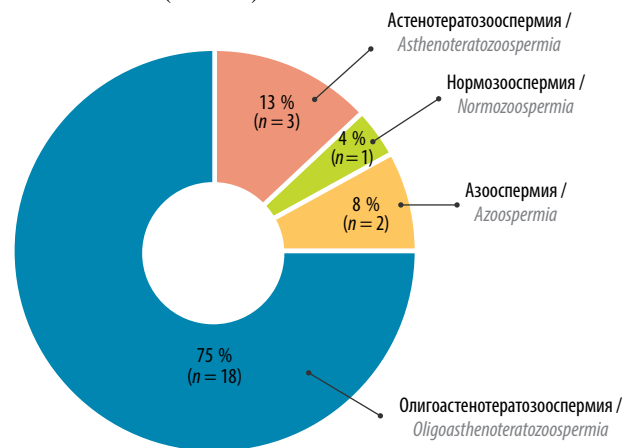
Материалы и методы

Обследовали 24 пациента с кариотипом 45,XY,der(13;14)(q10;q10), обратившихся по поводу бесплодия в браке ($n = 23$) или привычного невынашивания беременности (ПНБ) у супруги ($n = 1$) (в анамнезе 3 беременности у жены: одна прервана в результате медицинского аборта и 2 беременности, закончившиеся невынашиванием на сроке 7 нед). Среди пациентов с бесплодием в браке обследовали 21 неродственного мужчину и двух родственных (дядя и племянник). Для 10 пациентов спермиологические исследования были выполнены повторно. Средний возраст пациентов во время первого обращения в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» составил $31,9 \pm 5,5$ года. Стандартное цитогенетическое исследование выполнено на культивированных лимфоцитах периферической крови с использованием метода GTG-окрашивания. Спермиологическое исследование выполняли согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (1999, 2010) [10, 11]. В образцах с выраженной олигозооспермией оценку морфологии и подвижности сперматозоидов не проводили из-за низкой концентрации половых клеток.

Результаты

С учетом результатов лучшего анализа в случае повторных обследований у 18 (75 %) пациентов диагностирована олигоастенотератозооспермия (ОАТ), у 3 (13 %) пациентов — астенотератозооспермия, у 2 (8 %) — азооспермия. Нормозооспермия обнаружена только у 1 пациента (4 %), в его анамнезе — ПНБ у супруги. Распределение пациентов в обследованной группе в зависимости от диагнозов представлено на рисунке.

Объем эякулята варьировал от 0,8 до 12 мл, у 2 (8,3 %) мужчин он был снижен (олигоспермия), у остальных был нормальным, в том числе при повторных анализах (табл. 1).



Сперматологические диагнозы у носителей робертсоновских транслокаций (13;14) ($n = 24$)

Semen quality in patients with Robertsonian translocations (13;14) ($n = 24$)



Таблица 1. Показатели спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских транслокаций (13;14)
Table 1. Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14)

Пациент, № Patient, No.	Спермиологический диагноз Semen quality	Возраст, лет Age, years	Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн Total sperm count, million	Живые сперматозоиды, % Vitality, %	Прогрессивно подвижные сперматозоиды, % Progressive motility, %	Морфологически нормальные сперматозоиды, % Normal forms, %
1	Нормозоспермия/ астенозооспермия Normozoospermia/ asthenozoospermia	25/27	7/7,5	27/51	189/382,5	66/83	59/24	43/64
2	OAT* OAT*	34/35	5/3,5/5	2,95/1,4/0,55	14,8/4,9/2,75	82/95/70	0/0/9	0/5/0
3	OAT*/AT* OAT*/AT*	30	12/12/5/5,5	12/10/28/27	144/120/140/148,5	48/99/97/90	13/6/19/32	7/6/8/12
4	AT AT	32	3,5	15,7	55	96	8	0
5	OAT OAT	24	2,5	3,2	8	79	11	0
6	OAT OAT	42	1,5	0,65	0,98	99	0	0
7	OAT OAT	35/36	5/5/7	1,6	11	Нет данных No data	0	0
8	OAT OAT	36	3,2	0,41	1,32	74	0	0
9	OAT OAT	30	4	0,8	3,2	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
10	OAT OAT	32	5,3	0,3	1,59	83	0	0
11	OAT. Некрозооспермия OAT. Necrozoospermia	30	3,5/4	0,3/0,2	1/0,8	40/40	17/0	0/0
12	OAT* OAT*	42	4,8/4,6	14,5/3,4	70/15,6	97/85	7/5	1/2
13	Олигозооспермия/ AT Oligozoospermia/AT	33	2/4	8/117	16/482	77/98	52/24	4/3
14	OAT OAT	31	2,2	1	2,2	75	17	2
15	OAT OAT	24	0,8/1,2	0,4/0,9	0,32/1,1	90/97	0/0	0/0


 Окончание табл. 1
 End of table 1

Пациент, № Patient, No.	Спермиологический диагноз Semen quality	Возраст, лет Age, years	Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн Total sperm count, million	Живые сперматозоиды, % Vitality, %	Прогрессивно подвижные сперматозоиды, % Progressive motility, %	Морфологически нормальные сперматозоиды, % Normal forms, %
16	OAT OAT	30	Нет данных No data	1,6/1,8	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
17	OAT*/ед. OAT*/s.s.	32/53	4/5/5/2/8/2	0,1/0,2/8,75/0,8/0,2/ед. 0,1/0,2/8,75/0,8/0,2/s.s.	0,4/1/43,8/1,6/1,6/ед. 0,4/1/43,8/1,6/1,6/s.s.	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
18	OAT* OAT*	25	2	0,7	1,4	82	15	4
19	Азооспермия Azoospermia	30	Нет данных No data	—	—	—	—	—
20	OAT/Азооспермия OAT/Azoospermia	45/56	3,5/3	9/0	31,5/0	83/—	3/—	2/—
21	Азооспермия. Олигоспермия Azoospermia. Oligospermia	Взрослый Adult	1	0	0	—	—	—
22	OAT OAT	31	3,5	7	24,5	Нет данных No data	29	3
23	OAT OAT	32	3,5/4/1,8	1,95/2,6/6,25	6,8/10,4/11,3	87/83/97	5/24/16	2/3/2
24	Олигозооспермия/ азооспермия Oligozoospermia/ azoospermia	28/30	3,1/1,6	1,1/0	3,4	Нет данных (низкая концентрация)/— No data (low concentration)/—	Нет данных (низкая концентрация)/— No data (low concentration)/—	Нет данных (низкая концентрация)/— No data (low concentration)/—
Среднее значение** Average value**		31,87 ± 5,49	3,77 ± 2,37	4,79 ± 6,83	26,66 ± 49,32	78,63 ± 16,21	13,11 ± 17,44	3,78 ± 9,99
Min — max***		24—56	0,8—12	0—117	0—482	40—99	0—59	0—64

*Заключение по спермограмме приведено согласно 4-му изданию руководства Всемирной организации здравоохранения [10]; **подсчет средних значений выполнен по показателям первого анализа для каждого пациента; ***по всем анализам.

*Sperm analysis conclusion is presented in accordance with the 4th of WHO laboratory manual [10]; **calculation of mean values was performed using values from the first analysis of each patient; ***for all analyses.

Примечание. OAT — олигоастенотератозооспермия; AT — астенотератозооспермия; ед. — единственный сперматозоид.

Note. OAT — oligoasthenoteratozoospermia; AT — asthenoteratozoospermia; s.s. — single spermatozoa.

Концентрация сперматозоидов варьировала от 0 до 117 млн/мл, а общее количество половых клеток — от 0 до 482 млн, при этом общее количество сперматозоидов менее 10 млн/мл хотя бы в одном анализе (без учета пациентов с азооспермией) выявлено у 13 (54 %) пациентов (см. табл. 1). Количество морфологически нормальных форм сперматозоидов варьировало от 0 до 64 %, полное отсутствие морфологически нормальных сперматозоидов хотя бы в одном анализе обнаружено у 9 (37,5 %) пациентов. Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов варьировало от 0 до 59 %, при этом нормальная подвижность отмечена только у 2 (8,3 %) пациентов, и при повторных анализах подвижность была ниже (см. табл. 1).

У пациента с ПНБ у супруги по результатам 2 спермиологических обследований диагностированы нормозооспермия и умеренная астенозооспермия (см. табл. 1, пациент 1). Среди пациентов с бесплодием нормальное общее количество сперматозоидов по нормам Всемирной организации здравоохранения (2010) выявлено у 1 пациента, при этом в образцах были снижены подвижность сперматозоидов и количество морфологически нормальных форм (астенотератозооспермия) (см. табл. 1). У 2 мужчин в анализах отмечали как сниженную, так и нормальную концентрацию, у 15 пациентов выявили сниженное количество сперматозоидов, в том числе в повторных анализах. У 2 пациентов сперматозоиды в эякуляте не обнаружены (азооспермия), у одного из них азооспермия сочеталась с олигоспермией (объем эякулята — 1 мл) и повышенной кислотностью эякулята (pH 6,5), что указывало на возможное наличие обструктивной формы азооспермии вследствие синдрома аплазии семявыносящих протоков (CBAVD). У 2 пациентов при первом обследовании выявлена олигозооспермия, а через значительный промежуток времени (21 год и 11 лет соответственно) — отсутствие сперматозоидов. Так, при первом обследовании у них диагностировали ОАТ (в возрасте 32 лет у одного и 45 лет у другого), а при повторном обследовании (в возрасте 53 и 56 лет соответственно) — азооспермию/криптозооспермию (пациенты 17 и 20). У одного пациента олигозооспермия чередовалась с азооспермией, при этом, согласно данным анамнеза, ранее у данного пациента была нормальная (20 млн/мл) концентрация сперматозоидов, а также было выполнено оперативное лечение левостороннего варикоцеле в возрасте 18 лет (пациент 24).

Двое из обследованных мужчин (пациенты 17 и 18) являлись родственниками (дядя и племянник), у них обоих наблюдали ОАТ, что свидетельствует о сходстве в тяжести нарушения сперматогенеза. Мать и сестра пробанда также являлись носительницами РТ (13;14), но имели сохранную фертильность.

Обсуждение

Несмотря на то что спермиологический анализ является основным (первичным) методом обследования мужчин с бесплодием/нарушением фертильности, большинство исследований, в которых приведены параметры спермограммы пациентов с РТ, описывают единичные случаи, и не так много публикаций, в которых выборка составляла 10 и более человек (табл. 2) [12–17].

У обследованных нами мужчин с бесплодием, носителей РТ (13;14), выявлена различная степень нарушения сперматогенеза, варьирующая от азооспермии до астенотератозооспермии и обуславливающая снижение фертильности. У большинства пациентов (75 %) диагностирована ОАТ, что согласуется с данными других авторов [12–17]. Единственным пациентом, у которого в одном из анализов отмечали нормозооспермию, был мужчина, обследованный в связи с ПНБ у супруги.

Следует отметить, что сравнительный анализ частоты встречаемости различных форм патозооспермии у носителей РТ затруднен из-за разных критериев включения пациентов в исследование. В наше исследование были включены все пациенты с РТ (13;14), которым выполняли спермиологический анализ. Полученные результаты согласуются с данными Е. Pastuszek и соавт. (2015) [15], в работу которых также вошли все пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, при этом нами выявлена более высокая частота олиго- и азооспермии. Отсутствие пациентов с азооспермией в работе А. Antonelli и соавт. (2000) [12], вероятно, объясняется относительно малым объемом выборки. Показано, что мужчины с РТ часто (в 1,6 % случаев) встречаются при обследовании пациентов с олигозооспермией и намного реже (0,09 % случаев) — среди пациентов с азооспермией [4]. Несмотря на большой объем выборки в работе А. Mayeur и соавт. (2019) [17], в ней также отсутствуют данные о пациентах с азооспермией, что, возможно, объясняется отбором пациентов для исследования. Целью трех других работ было проведение анализа анеуплоидии в сперматозоидах методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, что невозможно выполнить на образцах с азооспермией.

Во всех доступных нам опубликованных работах у пациентов с РТ наиболее часто диагностировали олигозооспермию, реже — нормальное количество сперматозоидов. Показано, что основные показатели спермограммы у носителей РТ статистически значимо ниже по сравнению с контролем [17], в частности, у таких пациентов снижены концентрация и количество прогрессивно подвижных клеток [15]. Следует также отметить, что при анализе параметров эякулята авторы часто не оценивают морфологию сперматозоидов [17] и могут употреблять термин «нормозооспермия», основываясь только на концентрации сперматозоидов [13, 15, 17]. Несмотря на то



Таблица 2. Сперматологические нарушения у носителей робертсоновских транслокаций (RT) по данным литературы
 Table 2. Spermiologic disorders in patients with Robertsonian translocations (RT) according to literature data

Авторы работы, год, число пациентов Authors of the study, year, number of patients	Тип RT, число пациентов Type of RT, number of patients	Критерии включения Inclusion criteria	Азооспермия/криптозооспермия, n (%) Azoospermia/cryptozoospermia, n (%)	Олигозооспермия, n (%) Oligozoospermia, n (%)	Нормальная концентрация сперматозоидов, n (%) Normal sperm concentration, n (%)	Концентрация сперматозоидов, M ± SD (min–max) Sperm concentration, M ± SD (min–max)
A. Antonelli и соавт., 2000 [12] (n = 10) A. Antonelli et al., 2000 [12] (n = 10)	rob(13;14) (n = 8) rob(14;21) (n = 1) rob(13;15) (n = 1)	Цитогенетическое исследование выполняли, если в спермограмме выявлена азооспермия либо олигозооспермия (менее 20 млн/мл) и была неудача в инсеминации в программе BPT (как минимум для 4 зрелых ооцитов) Cytogenetic analysis was performed if azoospermia or oligozoospermia (less than 20 million/ml) was found in semen analysis and there was an unsuccessful insemination in an ART program (at least 4 mature oocytes)	–	8 (80)	2 (20)	12,8 ± 9,15 (0,4–25)
M. Vozdova и соавт., 2013 [14] (n = 13) M. Vozdova et al., 2013 [14] (n = 13)	rob(13;14) (n = 11) rob(14;21) (n = 1) rob(15;22) (n = 1)	Выполнение FISH-анализа анеуплоидии в сперматозоидах FISH analysis of aneuploidy in sperm	–	7 (53,8)	6 (46,2) Нормозооспермия: Normozoospermia: 4 (30,8)	28,87 ± 42 (0,3–155)
A. Lamotte и соавт., 2018 [16] (n = 23) A. Lamotte et al., 2018 [16] (n = 23)	rob(13;14) (n = 9) rob(14;21) (n = 3) rob(14;22) (n = 1) rob(13;15) (n = 5) rob(13;22) (n = 1) rob(14;15) (n = 4)	Выполнение FISH-анализа анеуплоидии в сперматозоидах FISH analysis of aneuploidy in sperm	–	17 (73,9)	6 (26,1) Нормозооспермия: Normozoospermia: 4 (17,4)	11,16 ± 12,91 (0,01–12,91)
F. Ferfouri и соавт., 2011 [13] (n = 29) F. Ferfouri et al., 2011 [13] (n = 29)	rob(13;14) (n = 16) rob(14;21) (n = 8) rob(14;22) (n = 3) rob(13;15) (n = 1) rob(15;21) (n = 1)	Выполнение FISH-анализа анеуплоидии в сперматозоидах FISH analysis of aneuploidy in sperm	–	21 (72,4)	8 (27,6)	25,09 ± 34,21 (0,9–110)
E. Pastuszek и соавт., 2015 [15] (n = 35) E. Pastuszek et al., 2015 [15] (n = 35)	rob(13;14) (n = 24) другие rob (n = 11) other rob (n = 11)	Носительство сбалансированных хромосомных перестроек Presence of balanced chromosomal rearrangements	4 (11,4)	22 (62,9)	9 (25,7)	15,22 ± 25,83

Окончание табл. 2
End of table 2

Авторы работы, год, число пациентов Authors of the study, year, number of patients	Тип РТ, число пациентов Type of RT, number of patients	Критерии включения Inclusion criteria	Азооспермия/кригтозооспермия, n (%) Azoospermia/cryptozoospermia, n (%)	Олигозооспермия, n (%) Oligozoospermia, n (%)	Нормальная концентрация сперматозоидов, n (%) Normal sperm concentration, n (%)	Концентрация сперматозоидов, M ± SD (min–max) Sperm concentration, M ± SD (min–max)
A. Mayeur и соавт., 2019 [17] (n = 63) A. Mayeur et al., 2019 [17] (n = 63)	rob(13;14) (n = 46) rob(14;21) (n = 7) редкие rob (n = 10) rare rob (n = 10)	Мужчины, для которых в цикле ВРТ выполнены преимплантационное генетическое тестирование Males for whom preimplantation genetic testing was performed in ART cycle	–	85,7 %	14,3 %	10,8 ± 14,0 (0,6–15,0)

Примечание. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; FISH – флуоресцентная гибридизация in situ; M ± SD – среднее значение ± стандартное отклонение.
Note, ART – assisted reproductive technologies; FISH – fluorescence in situ hybridization; M ± SD – mean value ± standard deviation.

что морфология сперматозоидов долгое время считалась одним из факторов, влияющих на успешность программ вспомогательных репродуктивных технологий, в настоящее время многие авторы не находят этому подтверждения [18, 19]. Показано, что у пациентов, участвовавших в программах экстракорпорального оплодотворения, частота живорождения зависела от концентрации сперматозоидов, а у пациентов, проходивших программы экстракорпорального оплодотворения методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, концентрация сперматозоидов, количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением и сперматозоидов с нормальной морфологией не оказывали статистически значимого влияния на частоту живорождения [20]. При этом на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий влияет множество факторов, одним из которых является уровень анеуплоидии в сперматозоидах [21]. При оценке уровня анеуплоидии по всем хромосомам (1–22, X, Y) было показано, что в гаметах мужчин с РТ (13;14) уровень нерасхождения значительно выше, чем в контрольной группе. Наиболее высокий уровень анеуплоидии был отмечен для хромосом, вовлеченных в транслокацию (по хромосоме 13 – $14,55 \pm 6,00 \%$, по хромосоме 14 – $13,27 \pm 4,14 \%$), а анеуплоидия по остальным хромосомам встречалась реже (средняя частота – $1,77 \pm 0,62 \%$), при этом общее количество числовых аномалий по аутосомам, не вовлеченным в транслокацию, было сравнимо с таковым для двух транслоцированных хромосом [22].

Несмотря на повышенную частоту бесплодия у носителей РТ [2], такие мужчины могут быть фертильны и передавать транслокацию потомству [12]. Однако установить число фертильных мужчин с РТ, не имеющих репродуктивных нарушений, представляется возможным только при крупнокогортном/массовом скрининге взрослых фертильных индивидуумов из общей популяции.

Причины нарушений репродукции у мужчин – носителей РТ до настоящего времени недостаточно изучены. Предполагают, что частичный блок сперматогенеза может быть вызван ассоциацией в профазе I мейоза тривалента и XY-бивалента («полового пузырька») [6, 7, 23], а частота ассоциации тривалента с «половым пузырьком» может влиять на тяжесть нарушения мейоза. У пациентов с РТ с азооспермией частота ассоциации тривалента с XY-бивалентом выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов [23]. Кроме того, возможно, что различия в параметрах эякулята у пациентов с РТ связаны с разными точками разрыва при образовании транслоцированной хромосомы, а также с индивидуальными генетическими особенностями пациентов [24].

Отдельно необходимо отметить важность анализа кариотипа для супружеских пар с бесплодием. В настоящее время среди специалистов распространено мнение, что

выполнение цитогенетического исследования следует рекомендовать только при низкой (менее 10 млн/мл) концентрации сперматозоидов или при ПНБ у супруги. Однако у мужчин со сбалансированными хромосомными перестройками может быть нормальное количество половых клеток [12–17]. Кроме этого, по данным F. Morel и соавт. (2004) [25], при анализе кариотипа у супружеских пар, проходивших процедуру интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, число мужчин, имеющих аномальный мужской кариотип, составило 2,7 %, а женщин – 13 %; таким образом, даже в парах с выраженным мужским фактором бесплодия необходим анализ кариотипов обоих супругов.

Заключение

У большинства мужчин – носителей РТ (13;14) бесплодие обусловлено тяжелыми формами патозооспермии и преимущественно связано с ОАТ. У пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов может встречаться как первичное, так и вторичное бесплодие, а также наступление зачатия естественным путем, при этом у них повышен риск невынашивания беременности у супруги и рождения ребенка с врожденными пороками развития. Как и в общей популяции, у носителей РТ наблюдается ухудшение параметров эякулята с возрастом, что необходимо учитывать при планировании деторождения.

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

- Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87(1):81–3. DOI: 10.1007/BF01213097
- McKinlay Gardner R.J. et al. Robertsonian translocations. In: Gardner and sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. Ed. by R.J. McKinlay Gardner, D.J. Armour. 5th edn. Oxford monographs on medical genetics. New York: Oxford Academic, 2018. (online edn.). DOI: 10.1093/med/9780199329007.003.0007
- De Braekeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6(2):245–50. PMID: 2056021.
- Van Assche E., Bonduelle M., Tournaye H. et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 4):1–24. DOI: 10.1093/humrep/11.suppl_4.1
- Ogur G., Van Assche E., Vegetti W. et al. Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers. *Mol Hum Reprod* 2006;12(3):209–15. DOI: 10.1093/molehr/gah253
- Luciani J.M., Guichaoua M.R., Mattei A., Morazzani M.R. Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility. Behavior of the trivalent and nonrandom association with the sex vesicle. *Cytogenet Cell Genet* 1984;38(1):14–22. DOI: 10.1159/000132023
- Rosenmann A., Wahrman J., Richler C. et al. Meiotic association between the XY chromosomes and unpaired autosomal elements as a cause of human male sterility. *Cytogenet Cell Genet* 1985;39(1):19–29. DOI: 10.1159/000132098
- Godo A., Blanco J., Vidal F. et al. Altered segregation pattern and numerical chromosome abnormalities interrelate in spermatozoa from Robertsonian translocation carriers. *Reprod Biomed Online* 2015;31(1):79–88. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.04.003
- Kovaleva N.V. Examination of rates and spectrums of robertsonian translocations in the general population and in patients with reproductive disorders. *Russ J Genet* 2018;54(4):489–93. DOI: 10.1134/S1022795418040099
- WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- Antonelli A., Gandini L., Petrinelli P. et al. Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23(10):677–83. DOI: 10.1007/BF03343793
- Ferfouri F., Selva J., Boitrelle F. et al. The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type. *Fertil Steril* 2011;96(6):1337–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.008
- Vozdova M., Oracova E., Kasikova K. et al. Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(3):391–405. DOI: 10.1007/s10815-012-9921-9
- Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M. et al. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. *Folia Histochem Cytobiol* 2015;53(4):314–21. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0032
- Lamotte A., Martinez G., Devillard F. et al. Is sperm FISH analysis still useful for Robertsonian translocations? Meiotic analysis for 23 patients and review of the literature. *Basic Clin Androl* 2018;28:5. DOI: 10.1186/s12610-018-0069-z
- Mayeur A., Ahdad N., Hesters L. et al. Chromosomal translocations and semen quality: a study on 144 male translocation carriers. *Reprod Biomed Online* 2019;38(1):46–55. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.10.003
- Gatimel N., Moreau J., Parinaud J., Léandri R.D. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology* 2017;5(5):845–62. DOI: 10.1111/andr.12389
- Олефир Ю.В., Монаков Д.М. Клиническое значение морфологии сперматозоидов в выборе метода лечения мужского бесплодия. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):127–32. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-127-132
- Olefir Yu.V., Monakov D.M. Clinical significance of sperm morphology in male infertility treatment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2021;14(3):127–32. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-127-132
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):82–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87
- Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram change. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):82–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Андрология

- и генитальная хирургия 2017;18(3):28–36. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36
- Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Role of male infertility in assisted reproductive technology programs (a literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(3):28–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36
22. Zhu S., Zhu Y., Zhang F. et al. FISH analysis of numerical chromosomal abnormalities in the sperm of robertsonian translocation der(13; 14)(q10;q10) carriers. *Front Genet* 2022;13:1010568. DOI: 10.3389/fgene.2022.1010568
23. Johannisson R., Schwinger E., Wolff H.H. et al. The effect of 13;14 Robertsonian translocations on germ-cell differentiation in infertile males. *Cytogenet Cell Genet* 1993;63(3):151–5. DOI: 10.1159/000133524
24. Page S.L., Shin J.C., Han J.Y. et al. Breakpoint diversity illustrates distinct mechanisms for Robertsonian translocation formation. *Hum Mol Genet* 1996;5(9):1279–88. DOI: 10.1093/hmg/5.9.1279
25. Morel F., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Amice V. et al. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. A study of 370 couples and review of the literature. *Int J Androl* 2004;27(3):178–82. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2004.00472.x

Вклад авторов

М.В. Андреева: разработка дизайна исследования, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Л.Ф. Курило: научное редактирование текста статьи;
М.И. Штаут, А.О. Седова: выполнение спермиологического исследования, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;
Т.М. Сорокина, В.Б. Черных: обследование пациентов, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Andreeva: research design development, data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;
L.F. Kurilo: scientific editing of the article;
M.I. Shtaut, A.O. Sedova: performing semen examination, analysis of the data obtained, scientific editing of the article;
T.M. Sorokina, V.B. Chernykh: examination of patients, analysis of the data obtained, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Андреева / M.V. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0002-5048-5486>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>
А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>
Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта «Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция “Репродуктивное здоровье человека”» № 15.БРК.21.0008 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Funding. The work was carried out within the framework of the project “Multicenter research bioresource collection “Human Reproductive Health” No. 15.BRK.21.0008 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.11.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

Article received: 10.11.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.