



# Семейный случай мужского бесплодия с тотальной астенозооспермией, обусловленной структурными нарушениями в аксонеме жгутика сперматозоидов

Т.М. Сорокина<sup>1</sup>, Е.Е. Брагина<sup>1,2</sup>, Л.Ф. Курило<sup>1</sup>, О.А. Соловова<sup>1</sup>, М.И. Штаут<sup>1</sup>, А.О. Седова<sup>1</sup>, В.Б. Черных<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1)

<sup>2</sup> НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1)

**Контакты:** Сорокина Татьяна Михайловна, [reprolab@med-gen.ru](mailto:reprolab@med-gen.ru)

В статье приводится описание семейного случая первичного мужского бесплодия, вызванного первичной цилиарной дискинезией (ПЦД). У двух родных братьев с тотальной астенотератозооспермией, по данным электронной микроскопии, выявлено полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек аксонемы жгутиков сперматозоидов, что свидетельствует о наличии ПЦД. В анамнезе у обоих пациентов отмечены повторные программы ЭКО/ICSI без положительного результата. Пациенты не имели обратного расположения внутренних органов и признаков поражения дыхательной системы. Два других брата были здоровы и фертильны, у обоих имеется по двое детей. У одного из них (состоит в кровнородственном браке) выявлена нетяжелая форма астенозооспермии, у сына отмечено обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*). При полноэкзомном секвенировании обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.461A>C в экзоне 4 гена *CCDC103* в гомо/гемизиготном состоянии у сибсов с ПЦД, у их фертильного брата – в гетерозиготном состоянии. Использование электронной микроскопии сперматозоидов с проведением секвенирования экзона позволило выявить причину тотальной астенотератозооспермии и диагностировать генетическую форму мужского бесплодия, связанную с аномалией строения аксонемы.

**Ключевые слова:** аксонема, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, мужское бесплодие, астенозооспермия.

## A family case of male infertility with total asthenozoospermia caused by structural abnormalities in the axoneme of the sperm flagellum

Sorokina T.M.<sup>1</sup>, Bragina E.E.<sup>1,2</sup>, Solovova O.A.<sup>1</sup>, Shtaut M.I.<sup>1</sup>, Sedova A.O.<sup>1</sup>, Chernykh V.B.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup> A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

**Contacts:** Sorokina Tatyana, [reprolab@med-gen.ru](mailto:reprolab@med-gen.ru)

The article describes a family case of primary male infertility caused by primary ciliary dyskinesia (PCD). According to the data of electron microscopy of spermatozoa, two siblings with total asthenotheratozoospermia have a total absence of external and internal dynein axoneme handles in the flagella of spermatozoa, indicating the presence of PCD. Both patients had a history of repeated failures of IVF/ICSI programs. The patients did not have *situs viscerum inversus* and signs of damage to the respiratory system. The other two brothers were healthy and fertile, and both have two children. Non-severe asthenozoospermia was revealed in one of fertile brothers (who is in a consanguineous marriage), and *situs viscerum inversus* was mentioned in his son. Whole-exome sequencing revealed a pathogenic variant of the c.461A>C in exon 4 of the *CCDC103* gene in a homo/hemizygous state in both siblings with PCD, in their fertile brother – in a heterozygous state. The use of transmission electron microscopy of spermatozoa with exome sequencing made it possible to identify the cause of total asthenotheratozoospermia and diagnose the genetic form of male infertility associated with an ultrastructure anomaly of the axoneme.

**Keywords:** axonema, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, male infertility, asthenozoospermia.



## Введение

Нарушение мужской фертильности часто связано со снижением количества или качества сперматозоидов. Одной из частых форм патозооспермии является астенозооспермия. Полная неподвижность сперматозоидов (тотальная астенозооспермия) встречается редко и может быть вызвана различными генетическими и негенетическими причинами. Среди генетически обусловленных тяжелых форм астенозооспермии и астенотератозооспермии наиболее частыми являются первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) и синдром Картагенера как ее частная форма [1-3]. ПЦД является одной из синдромальных форм первичного бесплодия (преимущественно мужского), которая может быть связана с тотальным или частичным поражением реснитчатого эпителия и в ряде случаев характеризуется хроническим воспалительным поражением респираторного тракта. Около 50% пациентов с ПЦД имеют полное (*situs viscerum inversus*) или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (OMIM # 244400), что характерно для пациентов с синдромом Картагенера [4]. Аномалии поворота внутренних органов брюшной и грудной полости возникают в фетальный период вследствие полного или частичного нарушения движения жидкости, обеспечиваемого двигательной активностью ресничек эпителия, выстилающего данные полости [5]. ПЦД — генетически высокогетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным (и редко X-сцепленным) типом наследования. Описано более 50 генов, связанных с ПЦД, постоянно выявляются новые мутации [6], поскольку в состав ресничек входит примерно 250 различных белков, и патогенные варианты во многих (если не всех) могут быть потенциально связаны с развитием ПЦД.

Аксонема — клеточная структура, составляющая основу ресничек и жгутиков и необходимая для их двигательной функции (подвижности). В норме аксонема состоит из девяти пар (дуплетов) микротрубочек, расположенных по окружности вокруг центральной пары микротрубочек (МТ). Такой тип ее строения носит название (9 + 2), он консервативен и универсален для жгутиков и ресничек всех эукариотических организмов. Микротрубочки центральной пары C1 и C2 соединены мостиком, несколько отростков прикреплены к C1 и C2, образуя комплекс центральной пары (КЦП). Каждый периферический дуплет состоит из полной микротрубочки (субъединицы А) и примыкающей к ней неполной микротрубочки (субъединицы В) и соединяется с КЦП радиальными спицами [7]. От субъединицы А каждого дуплета в сторону субъединицы В следующего по

часовой стрелке дуплета отходят выросты, состоящие из белка динеина, так называемые динеиновые ручки (ДР), наружная и внутренняя. Дуплеты соединены тонкими нексиновыми (по названию белка) мостиками — нексин-динеиновый регуляторный комплекс (рис. 1). Часть из этих белков обладает аденозинтрифосфатазной активностью. Микротрубочки прикреплены к видоизмененной дистальной центриоли у основания головки сперматозоида и тянутся до кончика жгутика. Аксонема жгутика сперматозоидов, в отличие от аксономы ресничек, окружена периаксономными структурами — наружными плотными фибриллами и митохондриальной спиралью в среднем отделе жгутика, фиброзной оболочкой в основном отделе жгутика. Аксономы и периаксономные структуры покрыты плазматической мембраной, являющейся продолжением плазматической мембраны клетки [1, 8, 9]. Вся эта сложная структура обеспечивает скользкое движение микротрубочек, лежащее в основе ундуляции жгутика.

Большинство пациентов имеют ультраструктурные дефекты аксономы, вызванные дефектами белков, составляющих наружные и внутренние динеиновые ручки (ДР), которые обеспечивают ресничкам подвижность. Полное или частичное отсутствие либо укорочение наружных и/или внутренних ДР являются наиболее распространенными ультраструктурными дефектами, идентифицируемыми в среднем у 90% пациентов с ПЦД. Примерно 38% этих дефектов вызваны патогенными вариантами в двух генах, *DNAH11* и *DNAH5* [10]. Другие ультраструктурные дефекты включают полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, иногда сопровождающееся изменениями положения или формы внешних дуплетов микротрубочек, различные нарушения микротрубочек, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин и радиальных спиц [2; 11].

В данной статье описан семейный случай ПЦД, выявленный в связи с первичным мужским бесплодием у двух родных братьев.

## Клинический случай

Для сперматологического и медико-генетического обследования обратились два пациента мужского пола из одной семьи в связи с первичным бесплодием в браке. Из анализа родословных установлено, что мужчины являлись родными братьями (сибсами). Еще один брат — здоровый и фертильный (без ПЦД и бесплодия, имеет двух здоровых детей), не был доступен для исследования. Схема родословной сибсов представлена на рисунке 2.

Из трех пациентов, двое обратились по поводу отсутствия естественного зачатия в браке и неудачных



программ ЭКО. Старший брат (пациент 3) — здоров, фертилен, состоит в кровнородственном браке, в его анамнезе отмечены две самостоятельно наступившие беременности у супруги.

**Пациент 1 (А.Р.)**

Жалобы на отсутствие беременности у партнерши. Брак первый. Супруга — 23 года, здорова. В анамнезе две неудачные программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Из протокола культивирования эмбрионов (процедура ЭКО/ICSI): получено 11 ооцитов, из них оплодотворено — 6. Отмечена высокая степень дегенерации ооцитов: до стадии пронуклеусов (2PN) дожили два, остальные четыре дегенерировали. До пяти дней дожил и был перенесен в полость матки один эмбрион (М). Беременность не наступила.

*Anamnesis vitae:* половая жизнь с 18 лет. В настоящее время коитусы 2–3 раза в неделю. Инфекционные и хронические заболевания, профессиональные вредности и вредные привычки отрицает. Из перенесенных операций: варикоцелэктомия слева выполнена дважды, второй раз по поводу рецидива.

Общий осмотр: состояние удовлетворительное. Либи́до сохранено. Наружные половые органы развиты правильно; оволосение по мужскому типу. Яички находятся в мошонке, D = S, плотноэластической консистенции, левое — 25 мл, правое — 25 мл. Придатки яичек не увеличены, болезненные. Семенные канатики пальпируются билатерально, не изменены. Выделений из уретры нет. Варикозное расширение вен — в покое и при натуживании — не определяется.

Гормоны крови: ЛГ 6,34 — мМЕ/л, ФСГ — 6,76 мМЕ/л, эстрадиол — 55 пг/мл, пролактин — 162,2 мМЕ/л, общий тестостерон — 21,5 нмоль/л, ССГ — 55,7 нмоль/л, ТТГ — 3,0 мМЕ/л, ТЗсв. — 5,63 нМЕ/л, Т4св. — 11,83 нМЕ/л, АМГ — 3,78 нг/мл, ингибин В — 209,8 пг/мл.

По данным неоднократного спермиологического исследования, тотальная астенотератозооспермия (количество подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов — 0%).

По данным стандартного цитогенетического исследования, кариотип 46,XY (нормальный мужской). Частые патогенные варианты в гене CFTR (n = 22), составляющих 77% от общего числа мутаций, не обнаружены.

**Пациент 2 (Ш.Р.)**

Жалобы на отсутствие беременности у супруги более 6 лет. Супруга здорова, 25 лет.

*Anamnesis vitae:* половая жизнь с 21 года. В настоящее время коитусы 1–2 раза в неделю. Инфекционные и хронические заболевания, профессиональные

вредности и вредные привычки отрицает. Из перенесенных операций — варикоцелэктомия.

Данные осмотра: состояние удовлетворительное. Либи́до сохранено. Кожа чистая. Живот мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Органы половой системы развиты правильно. Оволосение по мужскому типу. Яички находятся в мошонке, D = S, плотноэластической консистенции, левое — 22 мл, правое — 22 мл. Придатки яичек не увеличены, при пальпации безболезненные. Семенные канатики пальпируются билатерально, не изменены. Варикозное расширение вен — в покое и при натуживании — не определяется.

В анамнезе две программы ЭКО/ICSI без положительного результата. После суперстимуляции овуляции у супруги получено 10 ооцитов, из них оплодотворено — 4. Стадию двух пронуклеусов (2PN) достигли три ооцита, один оплодотворенный ооцит дегенерировал. На пятый день (стадия морулы) развитие двух эмбрионов остановилось. Перенесен в матку один эмбрион (ЗАВ), беременность не наступила.

**Пациент 3 (С.Р.)**

Старший брат (пациент 3) состоит в кровнородственном браке, его супруга — двоюродная сестра. В анамнезе у супруги две беременности, наступившие естественным путем, родов — 2. От первой беременности родился мальчик (на момент обращения 4 года, не обследован), со слов пациента, имеет обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*); от второй беременности родилась девочка (на момент обращения 4 года, не обследована), имеет врожденный порок сердца (данные медицинского обследования не представлены).

**Материалы и методы**

Клиническое обследование включало анамнестическое и генеалогическое исследование, осмотр и составление родословной.

Стандартное спермиологическое исследование выполняли и его результаты оценивали согласно рекомендациям лабораторного руководства ВОЗ (2010).

Для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) материал фиксировали 2,5% раствором глutarового альдегида на 0,1М какодилатном буфере (pH7.2), 1% четырехокисью осмия и заливали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert Ultracut E и исследовали при 80 кВ в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованного камерой Orius SC1000 W (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США). При просмотре изучали не менее 100 сперматозоидов, оценивая по следующим параметрам:



форма головки, конденсация хроматина, наличие акросомы и ее форма. Строение аксономы жгутиков изучали на строго поперечных срезах через жгутик. Исследовали не менее 10 жгутиков в каждом образце при рабочем увеличении  $\times 50\,000$ . В качестве референсных значений для оценки результатов ЭМИС использовали собственные данные, полученные ранее.

Фрагментацию ДНК в сперматозоидах оценивали с помощью метода маркировки флуоресцентным дезоксиуридином свободных двухцепочечных концов ДНК с помощью фермента концевой дезоксинуклеотидил трансферазы (*TUNEL, Transferase mediated dUTP Nick End Labeling*). В качестве референсных значений для оценки результатов ЭМИС использовали собственные данные, полученные ранее.

## Результаты

### Спермиологическое исследование

По данным стандартного спермиологического исследования, повторно выполненного несколько раз, у обоих братьев с бесплодием (пациентов А.Р. и Ш.Р.) обнаружена тотальная астенотератозооспермия (отсутствие подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте). У их старшего здорового фертильного брата (С.Р.) выявлена нетяжелая форма астенозооспермии (сниженное количество прогрессивно подвижных, «PR» сперматозоидов — 25%). Забор материала проводили с днями полового воздержания от 1 до 7 дней. Физические показатели эякулята (объем, pH, лейкоциты) во всех анализах были в пределах нормы. Концентрация и количество сперматозоидов в каждом образце соответствовало минимальным референсным значениям. На фоне 100% тератозооспермии в одном образце у братьев с бесплодием обнаружен небольшой процент непрогрессивно подвижных клеток (2 и 1%). При этом из всех патологических форм атипия жгутика диагностирована в 68 и 81% клеток соответственно. За патологию жгутика принимали чистую атипию жгутика и сочетанные изменения (аморфные головки + атипия жгутика, капля на шейке + атипия жгутика, нарушения в акросоме + атипия жгутика). Результаты сперматологического исследования приведены в таблице 1.

### Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС)

Аксономы жгутиков сперматозоидов фертильного брата (С.Р.) имеют стандартный тип строения (9 + 2), наружные и внутренние динеиновые ручки, радиальные спицы и комплекс центральной пары МТ (рис.3а).

Аксономы жгутиков пациентов (А.Р. и Ш.Р.) с тотальной астенозооспермией имели стандартную морфологию микротрубочек (9+2), радиальных спиц и КЦП. В аксомах выявлено тотальное отсутствие

наружных и внутренних динеиновых ручек (рис.3б, в), что свидетельствует о наличии первичной цилиарной дискинезии.

Тотальная астенотератозооспермия является прямым показанием для проведения электронно-микроскопического исследования эякулята (ЭМИС), в результате которого у пациента 1 (А.Р.) и пациента 2 (Ш.Р.) выявлено тотальное отсутствие динеиновых ручек дуплетов микротрубочек аксономы жгутика, что характерно для первичной цилиарной дискинезии (рис. 3б, 3в). У пациента 3 (С.Р.) содержание сперматозоидов с аномалиями морфологии аксономы жгутика составило 9%, т.е. находилось в пределах референсных значений (рис.3а).

При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что параметры сперматозоидов у пациентов с ПЦД и их фертильного брата — пациента 3 (С.Р.) (табл. 2) по таким параметрам, как содержание морфологически нормальных головок, нарушения конденсации хроматина («незрелый» хроматин) и нарушения структуры микротрубочек аксономы, имеют сходство.

### Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов (TUNEL)

Пациент 2 (Ш.Р.) — индекс фрагментации ДНК сперматозоидов составил 2%, повторно — 7%, т.е. в пределах референсного значения (не более 15%).

### Полноэкзомное секвенирование (WES)

У трех братьев выполнено полноэкзомное секвенирование (WES), сыну здорового (фертильного) старшего брата с обратным расположением внутренних органов молекулярно-генетическое исследование не проводили в связи с недоступностью биологического материала. При полноэкзомном секвенировании у трех обследованных братьев выявлен описанный ранее как патогенный вариант с.461A > С нуклеотидной последовательности [HGMD:CM124321] в экзоне 4 гена *CCDC103* (chr17:42979917A > C), приводящий к миссенс-замене (p.(His154Pro), NM\_213607.3). У обоих братьев с ПЦД (пациенты 1 (А.Р) и 2 (Ш.Р)) вариант обнаружен в гомо/гемизиготном состоянии, у их старшего брата (пациент 3 — в гетерозиготном состоянии).

## Обсуждение

Семейные случаи нарушения фертильности являются редкими. Повторные случаи мужского и женского бесплодия у близких родственников, как правило, вызваны рецессивными генетическими вариантами в генах, вовлеченных в развитие половой системы и/или репродуктивную функцию, а также некоторыми хромосомными аномалиями и вариациями числа копий (например, реципрокными и Робертсоновским транслокациями, структурными аномалиями

половых хромосом). В случаях их наследования отмечают неполное нарушение фертильности у некоторых пациентов. Кроме того, наследование ряда генетических обусловленных форм бесплодия возможно при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий, в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, ЭКО/ИКСИ) [15–17].

Протеомные исследования сперматозоидов человека позволили установить, что более 1000 белков связаны со структурами жгутика сперматозоида [15]. Эти данные наглядно показывают многочисленность компонентов жгутиков, высокую генетическую гетерогенность возможных их нарушений вследствие большого количества генов, патогенные варианты в которых могут вызывать нарушения двигательной активности жгутиков и ресничек, приводя к первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) и нарушению мужской фертильности вследствие тяжелых форм астенозооспермии. Пациентам с тотальной и субтотальной формой астенозооспермии, синдромальными формами астено-/тератозооспермии необходимо рекомендовать проведение электронно-микроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС).

Следует отметить, что у обоих братьев с ПЦД, помимо первичного мужского бесплодия, обусловленного тотальной астенотератозооспермией, было нормальное расположение внутренних органов, в анамнезе не отмечено хронических воспалений респираторного тракта, органов слуха. Учитывая наличие тяжелого мужского бесплодия, решить проблему деторождения возможно только методами ВРТ. В литературе описаны случаи успешного решения проблемы мужского бесплодия у пациентов с ПЦД с помощью программ экстракорпорального оплодотворения методом ИКСИ [12–14]. Хотя у обоих пациентов в анамнезе отмечены неудачные программы ЭКО/ИКСИ, связывать неудачные попытки искусственного оплодотворения у наших пациентов только с ПЦД однозначно нельзя. У пациентов не отмечено повышенного содержания сперматозоидов с аномальными формами головок (по данным светооптической и электронной микроскопии), а также гамет с нарушением компактизации хроматина (по данным ЭМИС). Индекс фрагментации ДНК в сперматозоидах, исследованная у одного из них, не был повышен. У обоих пациентов отмечено низкое качество эмбрионов в программах ЭКО, что может быть связано и с низким качеством ооцитов и/или с другими факторами, негативно влияющими на развитие эмбрионов и наступление беременности, в частности с наличием анеуплоидии у эмбрионов, полученных с помощью методов ВРТ. С целью повышения шансов выхода на беременность и рождения здорового потомства показано преимплантационное

генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А). Желательно обследование супруг на носительство мутаций в гене *CCDC103*. В случае носительства патогенных вариантов нуклеотидной последовательности риск ПЦД у потомства составляет 25%, т.е. высокий, что требует проведения ПГТ на моногенное заболевание (ПГТ-М). Учитывая, что у сына фертильного брата, являющегося носителем патогенного варианта, связанного с развитием ПЦД, обнаружено обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*), а также что он был рожден в кровнородственном браке, высоко вероятно, что у него также ПЦД/синдром Картагенера. У него высокая вероятность развития мужского бесплодия, связанного с тяжелой формой астенотератозооспермии. У дочери фертильного брата врожденный порок сердца. Несмотря на отсутствие у детей признаков поражения бронхолегочной системы на данный момент, им необходимо рекомендовать клиническое и медико-генетическое обследование.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что комплексное сперматологическое и генетическое обследование у пациентов с мужским бесплодием, связанным с тяжелыми формами патозооспермии, позволяет существенно повысить эффективность диагностики, снизить временные сроки установления диагноза, точнее определять прогноз и тактику лечения/решения проблемы репродукции, профилактику генетических нарушений у потомства.

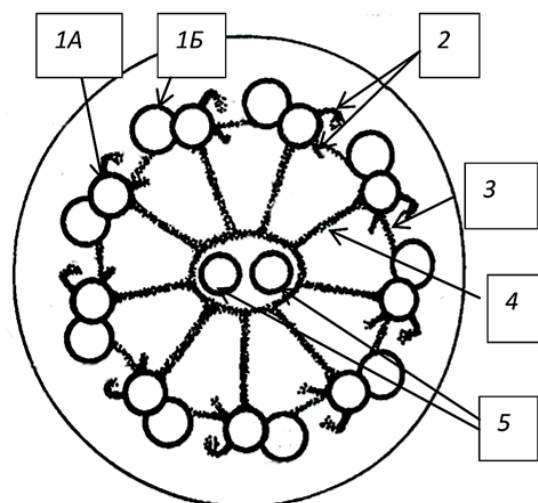


**Рисунок 1.** Схема строения нормальной аксономы (поперечный срез): 1-периферические дуплеты микротрубочек, состоящие из полной микротрубочки А(1А) и неполной микротрубочки Б(1Б); 2 – наружные и внутренние динеиновые ручки (ДР); 3 – нексиновые мостики между периферическими дуплетами; 4 – радиальные ступы между периферическими дуплетами и центральной парой микротрубочек; 5 – центральная пара микротрубочек.

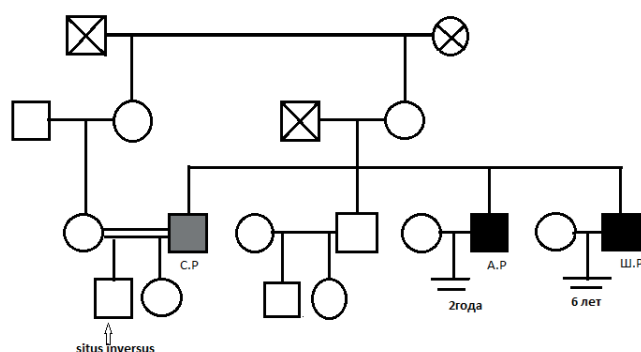


**Рисунок 2.** Схематичное изображение родословной семьи с ПИЛ

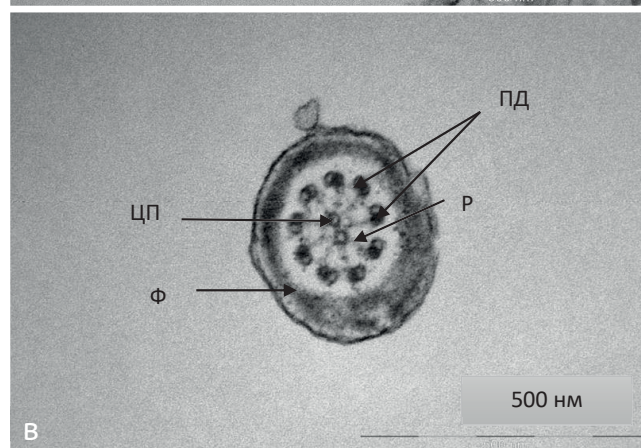
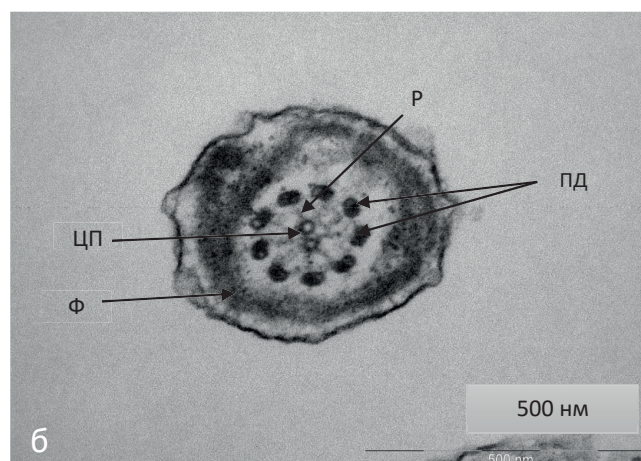
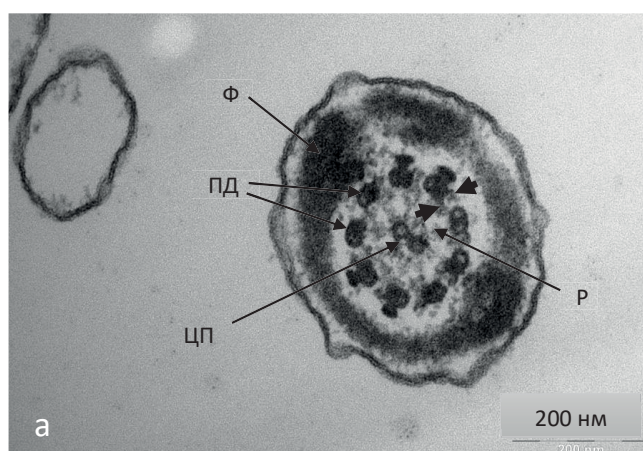


**Рисунок 3а – в.** Ультроструктура жгутиков сперматозоидов (ТЭМ): а – поперечный срез через основной отдел жгутика фертильного пациента С.Р. Структура аксономы соответствует нормативной, Д – от периферических дулетов микротрубочек (ПД) отходят динеиновые ручки (стрелки); б: в – поперечные срезы через основной отдел жгутика пациентов А.Р. и Ш.Р. с тотальной астенозооспермией. Отсутствуют динеиновые ручки периферических дулетов микротрубочек (ПД). Центральная пара микротрубочек (ЦП), радиальные спицы (Р), Ф – фиброзная оболочка жгутика.

**Таблица 1.** Результаты сперматологического исследования у двух пациентов с ПЦД (А.Р. и Ш.Р.) и их здорового брата (С.Р.)

| Пациент              | Возраст, лет | Клинический диагноз               | Сперматологический диагноз | Объем эякулята, мл | Концентрация сперматозоидов, млн/мл | Живые сперматозоиды | Подвижность сперматозоидов |       |            |       | Морфологически нормальные, % (атипия жгутика, %) |
|----------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------|-------|------------|-------|--------------------------------------------------|
|                      |              |                                   |                            |                    |                                     |                     | PR, %                      | NP, % | PR + NP, % | IM, % |                                                  |
| А.Р                  | 25           | ПЦД. Мужское бесплодие, первичное | Астенотератозооспермия     | 2,5                | 246                                 | 68                  | 0                          | 0     | 0          | 100   | 0 (100)                                          |
|                      |              |                                   |                            | 3,0                | 91                                  | 94                  | 0                          | 0     | 0          | 100   | 0 (100)                                          |
|                      |              |                                   |                            | 2,5                | 65                                  | 90                  | 0                          | 2     | 2          | 98    | 0 (68)                                           |
| Ш.Р                  | 28           | ПЦД. Мужское бесплодие, первичное | Астенотератозооспермия     | 4,0                | 181                                 | 98                  | 0                          | 0     | 0          | 100   | 0 (100)                                          |
|                      |              |                                   |                            | 5,2                | 86                                  | 87                  | 0                          | 0     | 0          | 100   | 0 (100)                                          |
|                      |              |                                   |                            | 2,6                | 71                                  | 97                  | 0                          | 1     | 1          | 99    | 0 (81)                                           |
| С.Р                  | 34           | Фертильный                        | Астенозооспермия           | 3,2                | 108                                 | 90                  | 25                         | 23    | 48         | 52    | 4 (34)                                           |
| Референсные значения |              |                                   | Нормозооспермия            | 1,5–5,0            | ≥ 15                                | ≥ 58                | ≥ 32                       |       |            |       | ≥ 4                                              |

Примечание: PR – прогрессивно подвижные сперматозоиды, NP – непрогрессивно подвижные сперматозоиды, PR + NP – общая подвижность, IM – неподвижные сперматозоиды.



**Таблица 2.** Результаты электронно-микроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС) у двух пациентов с ПЦД (А.Р. и Ш.Р.) и их здорового брата (С.Р.).

| Паци-<br>ент         | Возраст,<br>лет | Клини-<br>ческий<br>диагноз                | Количество<br>сперматозоидов<br>с интактными<br>головками, % | Незрелый<br>хроматин,<br>% | Гипоплазия<br>акросомы,<br>% | Деградация<br>акросомы,<br>% | Строение<br>аксонемы                                        | Ано-<br>малии<br>микро-<br>трубочек<br>жутика,<br>% |
|----------------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| А.Р.                 | 25              | ПЦД.<br>Мужское<br>бесплодие,<br>первичное | 1                                                            | 2                          | 30                           | 7                            | Аномальное,<br>отсутствуют<br>динеиновые<br>ручки –<br>100% | 22                                                  |
| Ш.Р.                 | 28              | ПЦД.<br>Мужское<br>бесплодие,<br>первичное | 4                                                            | 4                          | 32                           | 12                           | Аномальное,<br>отсутствуют<br>динеиновые<br>ручки –<br>100% | 13                                                  |
| С.Р.                 | 34              | Здоров                                     | 2                                                            | 6                          | 61                           | 9                            | Нормальное<br>строение –<br>91%                             | 9                                                   |
| Референсные значения |                 |                                            | ≥ 4                                                          | < 30%                      | < 60%                        | < 20%                        | Нормальное<br>строение –<br>100%                            | ≤ 30                                                |

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

1. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифудин Е.А. и др. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. Андрология и генитальная хирургия. 2015;16 (3):29-39. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39>.
2. Брагина Е.Е., Арифудин Е.А., Сенченков Е.П. Генетически обусловленные и функциональные нарушения подвижности сперматозоидов человека. Онтогенез, 2016; 47(5): 271–286. doi: 10.7868/S0475145016050025.
3. Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE et al. “Chapter 12. Primary ciliary dyskinesia.” (2011). Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier.2011; Vol. 54: 201-217.10.
4. Kartagener M. Zur Pathogenese der bronchiektasien: bronchiektasien bei situs viscerum inversus. Beitrage zur Klinik der Tuberkulose 1933; 83: 489-501.
5. Basu B., Brueckner M. Cilia multifunctional organelles at the center of vertebrate left-right asymmetry. Curr Top Dev Biol 2008;85: 151-74. 10.1016/S0070-2153(08)00806-5.
6. Jayasena CN, Sironen A. Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary Ciliary Dyskinesia. Diagnostics (Basel). 2021;11(9):1550. doi: 10.3390/diagnostics11091550.
7. Osinka A, Poprzeczko M, Zielinska MM et al. Ciliary Proteins: Filling the Gaps. Recent Advances in Deciphering the Protein Composition of Motile Ciliary Complexes. Cells. 2019;8(7):730. doi: 10.3390/cells8070730.
8. Sironen A, Shoemark A, Patel M et al. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. Cell Mol Life Sci. 2020 ;77(11):2029-2048. doi: 10.1007/s00018-019-03389-7.
9. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. Transl. Sci. Rare Dis. 2019; 4: 51-75.
10. Kumar N, Singh AK. The anatomy, movement, and functions of human sperm tail: an evolving mystery. Biol Reprod. 2021 ;104(3):508-520. doi: 10.1093/biolre/iaaa213.
11. Wan F, Yu L, Qu X, et al. A novel mutation in PCD-associated gene DNAAF3 causes male infertility due to asthenozoospermia. J Cell Mol Med. 2023;27(20):3107-3116. doi: 10.1111/jcmm.17881.
12. Ozkavukcu S, Celik-Ozenci C, Konuk E, Atabekoglu C. Live birth after Laser Assisted Viability Assessment (LAVA) to detect pentoxifylline resistant ejaculated immotile spermatozoa during ICSI in a couple with male Kartagener's syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):10. doi: 10.1186/s12958-018-0321-6.
13. Liu L, Zhou K, Song Y, Liu X. CCDC40 mutation as a cause of infertility in a Chinese family with primary ciliary dyskinesia. Medicine (Baltimore). 2021;100(51):e28275. doi: 10.1097/MD.00000000000028275.
14. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 123–133. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–123–133
15. Amaral A, Castillo J, Ramalho-Santos J, Oliva R. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science. Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20(1):40-62. doi: 10.1093/humupd/dmt046.
16. Newman L, Chopra J, Dossett C et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. Hum Reprod Update. 2023; 29(3):347-367. doi: 10.1093/humupd/dmad003.
17. Shoemark A, Pinto AL, Patel MP et al. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020;319(6):L1048-L1060. doi: 10.1152/ajplung.00264.2020.



#### Вклад авторов

Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов, работа с литературой, обзор публикаций по теме статьи, написание текста

Е.Е. Брагина: проведение электронно-микроскопического исследования

Л.Ф. Курило: редактирование текста статьи

О.А. Соловова: генетическое обследование пациентов

М.И. Штаут, А.О. Седова: выполнение спермиологических исследований, редактирование текста рукописи

В.Б. Черных: клиническое обследование пациентов, анализ данных, написание и редактирование текста рукописи

#### Authors' contribution.

T.M. Sorokina: clinical examination of patients, work with literature, review of publications on the topic of the article, writing a text;

E.E. Bragina: electron-microscopy investigation

O.A. Solovova: genetic examination of patients;

L.F. Kurilo: editing the text of the article

M.I. Shtaut, A.O. Sedova: semen analysis, editing of the manuscript text;

V.B. Chernykh: clinical examination of patients, analysis of the received data, writing and editing the text of the manuscript.

#### ORCID авторов:

Т. М. Сорокина: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>

Е.Е. Брагина: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Л.Ф. Курило: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>

О.А. Соловова: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>

М.И. Штаут: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>

А.О. Седова: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>

В. Б. Черных: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Сведения об авторах

Сорокина Татьяна Михайловна — к.м.н., врач-генетик, старший научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Брагина Елизавета Ефимовна — д.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ.

Курило Любовь Федоровна — д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Соловова Ольга Александровна — врач-генетик, научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Штаут Мария Имреевна — научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Седова Анна Олеговна — научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Черных Вячеслав Борисович — д.м.н., зав. лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».