



Генетическое обследование мужчин с бесплодием, связанным с тяжелыми формами патозооспермии

О.А. Соловова¹, С.Ш. Хаят¹, М.В. Андреева¹, Е.Е. Брагина^{1,2}, Ю.А. Насыхова³, А.С. Глютов³, В.Б. Черных^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

² Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ; 119992, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40.

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

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

Мужское бесплодие может быть вызвано различными причинами, иметь различные патогенетические механизмы, но в большинстве случаев связано со снижением количества и/или качества сперматозоидов в эякуляте. Тяжелые формы патозооспермии (азооспермия, олигозооспермия тяжелой степени, тотальная и субтотальная астено-/тератозооспермия) не менее чем в 20–30% случаев обусловлены генетическими формами мужского бесплодия, которые характеризуются выраженной генетической гетерогенностью и клинической вариабельностью. Несмотря на значительный вклад наследственных факторов в репродукцию человека, большая часть генетических причин нарушений фертильности остается недиагностированной в связи с недостаточным использованием в широкой практике геномных методов исследования, таких как полногеномное и полногеномное секвенирование, хромосомный микроматричный анализ.

В настоящее время общераспространенное генетическое обследование мужчин с азооспермией и тяжелой олигозооспермией включает стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа), тестирование на наличие микроделеций Y-хромосомы и частых патогенных вариантов в гене *CFTR*. Большинство моногенных форм мужского бесплодия при этом не диагностируются. Рекомендации по генетическому обследованию пациентов с тяжелыми формами астено- и тератозооспермии не разработаны.

Настоящие рекомендации по диагностике генетических форм мужского бесплодия включают в себя последовательный алгоритм и совокупность методов, которые позволяют охватить широкий спектр цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений, способствуют повышению выявляемости генетических форм мужского бесплодия, связанных с тяжелыми формами патозооспермии, а также нацелены на совершенствование медико-генетического обследования и консультирования, повышение эффективности лечения и использования методов вспомогательных репродуктивных технологий в решении проблем репродукции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, азооспермия, олигозооспермия, астенозооспермия, астенотератозооспермия, тератозооспермия, генные варианты, генетическое обследование, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.



Genetic Examination Of Infertile Men With Severe Forms Of Pathozoospermia

O.A. Solovova¹, S.Sh. Khayat¹, M.V. Andreeva¹, E.E. Bragina^{1,2}, Yu.A. Nasykhova³, A.S. Glotov³, V.B. Chernykh^{1,4}

¹ Research Centre for Medical Genetics. Street Moskvorechie, 1, Moscow, Russian Federation, 115522

² A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology MSU. Building 40, house 1, Leninskiye gory, Moscow, Russian Federation, 119992.

³ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology, and Reproductology. Line Mendelevskaya, 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034.

⁴ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1, building 6, Street Ostrovityanova, Moscow, Russian Federation, 117997.

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

Male infertility can be caused by various factors with different pathogenetic mechanisms, but in most cases, it is associated with a decrease in sperm quantity and/or quality. Severe pathozoospermia (azoospermia, severe oligozoospermia, total and subtotal asthenozoospermia, and teratozoospermia) are caused by genetic forms of male infertility in at least 20–30% of cases, which are characterized by pronounced genetic heterogeneity and clinical variability. Despite the significant contribution of hereditary factors to human reproduction, most of the genetic causes of the infertility remain undiagnosed due to the limited use of genomic research methods, such as whole-exome and whole-genome sequencing, and chromosomal microarray analysis.

Currently, the routine genetic examination of men with azoospermia or severe oligozoospermia includes a standard cytogenetic examination (chromosome analysis), testing for microdeletions of the Y chromosome, and common pathogenic variants in the *CFTR* gene. However, most monogenic forms of male infertility remain undiagnosed. There are no recommendations for genetic examination of infertile male patients with severe forms of astheno-/teratozoospermia.

These guidelines for diagnosing genetic forms of male infertility include a consistent algorithm and a set of methods that detect of a wide range of cytogenetic and molecular genetic defects. They contribute to improving the detection of genetic forms of male infertility with severe forms of pathozoospermia, and aim to enhance the quality of medical genetic examinations and counselling, as well as to improve the effectiveness of treatment and the use of assisted reproductive technologies in addressing reproductive issues.

Keywords: male infertility, azoospermia, oligozoospermia, asthenozoospermia, asthenoteratozoospermia, teratozoospermia, gene variants, genetic examination, assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization.

Введение

В последние годы отмечается рост «мужского фактора» в проблеме репродукции человека, что в значительной мере связано с ухудшением показателей репродуктивного здоровья населения в различных регионах и странах мира, в том числе и в РФ [1–5]. Увеличение частоты бесплодия в браке и снижение рождаемости являются не только актуальной демографической, но и медико-социальной проблемой, негативно отражающейся на экономической ситуации. Согласно современным данным, бесплодием в браке страдает 15–18% супружеских пар, при этом нарушение фертильности отмечают у 7% мужчин [1–4]. В 50% случаев и более причину нарушения репродукции установить не удается, и диагностируется идиопатическое бесплодие (бесплодие неясной этиологии), которое может быть обусловлено генетическими причинами или связано с генетическими факторами [1, 2, 6].

Генетические нарушения мужской фертильности могут быть обусловлены численными или структурными аномалиями хромосом (синдром Клайнфельтера, синдром де ля Шапелля, сбалансированные или несбалансированные структурные перестройки, вариации числа копий – copy number variation, CNV), генными вариантами, а также эпигенетическими факторами [7–9].

В среднем в 50% случаев бесплодие связано с «мужским фактором», который, как правило, характеризуется нарушением сперматогенеза в виде снижения качества и/или количества сперматозоидов в семенной жидкости (патозооспермией), либо обструкции семявыносящих путей [1–3, 5, 10]. Причины мужского бесплодия разнообразны и могут включать различные патогенные факторы (генетические, средовые или их комбинацию). Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой



значимости генетических факторов в развитии и функции репродуктивной системы. Описано около 2–3 тысяч генов, контролирующих сперматогенез и мужскую фертильность [11, 12]. Отмечено, что генетические факторы являются ведущей причиной тяжелых форм бесплодия. Не менее 30% случаев нарушения репродуктивной функции у мужчин, связанных с тяжелыми формами патозооспермии, обусловлены наследственными факторами [1, 6, 13, 14].

Поскольку спермиологические показатели в значительной мере определяют мужскую фертильность, целесообразно стратифицировать мужчин с нарушением фертильности на группы в зависимости от спермиологического диагноза [15]. Частота генетически обусловленных нарушений репродукции существенно выше у пациентов с выраженными спермиологическими нарушениями (тяжелыми формами патозооспермии) [16, 17]. В настоящее время медико-генетическое обследование используется при оказании диагностической и медико-консультативной помощи пациентам с нарушением репродукции, однако выявление генетических форм и причин бесплодия остается недостаточно эффективным. В значительной мере это обусловлено частым отсутствием специфических клинических проявлений, относительной редкостью синдромальных форм нарушений репродукции, выраженной генетической гетерогенностью, а также ограниченным использованием высокопроизводительных методов, таких как полноэкзомное/полногеномное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ [1, 4, 6, 12, 14, 18–21].

Широкое распространение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности ЭКО/ICSI, с использованием собственных половых клеток, полученных из эякулята, ткани яичка или его придатка с помощью пункции, аспирации или биопсии, позволяет преодолеть тяжелые формы бесплодия, но одновременно актуализирует вопросы повышенного генетического риска для потомства и необходимости преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). В этой связи выявление генетических причин бесплодия становится ключевым для повышения эффективности ВРТ, медико-генетического консультирования и профилактики наследственной патологии у потомства.

В настоящее время отсутствуют унифицированные алгоритмы генетического обследования пациентов с различными формами мужского бесплодия, отвечающие современным возможностям геномных технологий, а существующие клинические рекомендации требуют актуализации [1, 3, 22].

Целью работы являлась разработка современных рекомендаций по генетическому обследованию муж-

чин с бесплодием, связанным с тяжелыми формами патозооспермии.

Материалы и методы

Для разработки современных рекомендаций по генетическому обследованию мужчин с бесплодием, связанным с тяжелыми формами патозооспермии, был проведен комплексный анализ данных научной литературы за период 2000–2025 годов. Поиск релевантных публикаций осуществлялся в международных базах данных PubMed/MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и Cochrane Library, а также в российских электронных ресурсах eLibrary (<https://elibrary.ru/>) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (<https://cyberleninka.ru/>). Стратегия поиска включала использование ключевых терминов на русском и английском языках: мужское бесплодие, генетическая диагностика, генетическое обследование, азооспермия, олигозооспермия, астенозооспермия, астенотератозооспермия, тератозооспермия, патозооспермия, male infertility, genetic evaluation, genetic testing azoospermia, oligozoospermia, asthenozoospermia, asthenoteratozoospermia, teratozoospermia, pathozoospermia. Критериям включения соответствовали систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные клинические исследования, когортные исследования, клинические случаи с описанием генетических нарушений и клинические рекомендации профессиональных ассоциаций. Методологическое качество отобранных исследований оценивалось с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), а для анализа клинических рекомендаций применялся инструмент AGREE II. На основании качественного синтеза доказательств были систематизированы данные о видах генетических нарушений при мужском бесплодии, методах диагностики и подходах к лечению, что позволило сформировать последовательные диагностические алгоритмы и практические рекомендации, адаптированные для использования в клинической практике в РФ.

Результаты

Проведенный анализ современных научных данных и клинических рекомендаций позволил сформировать алгоритм генетического обследования мужчин с бесплодием, связанным с тяжелыми формами патозооспермии. Установлено, что стандартное медико-генетическое обследование пациентов с азооспермией и тяжелой олигозооспермией в настоящее время включает: стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование лимфоцитов периферической крови), анализ микроделций локуса AZF

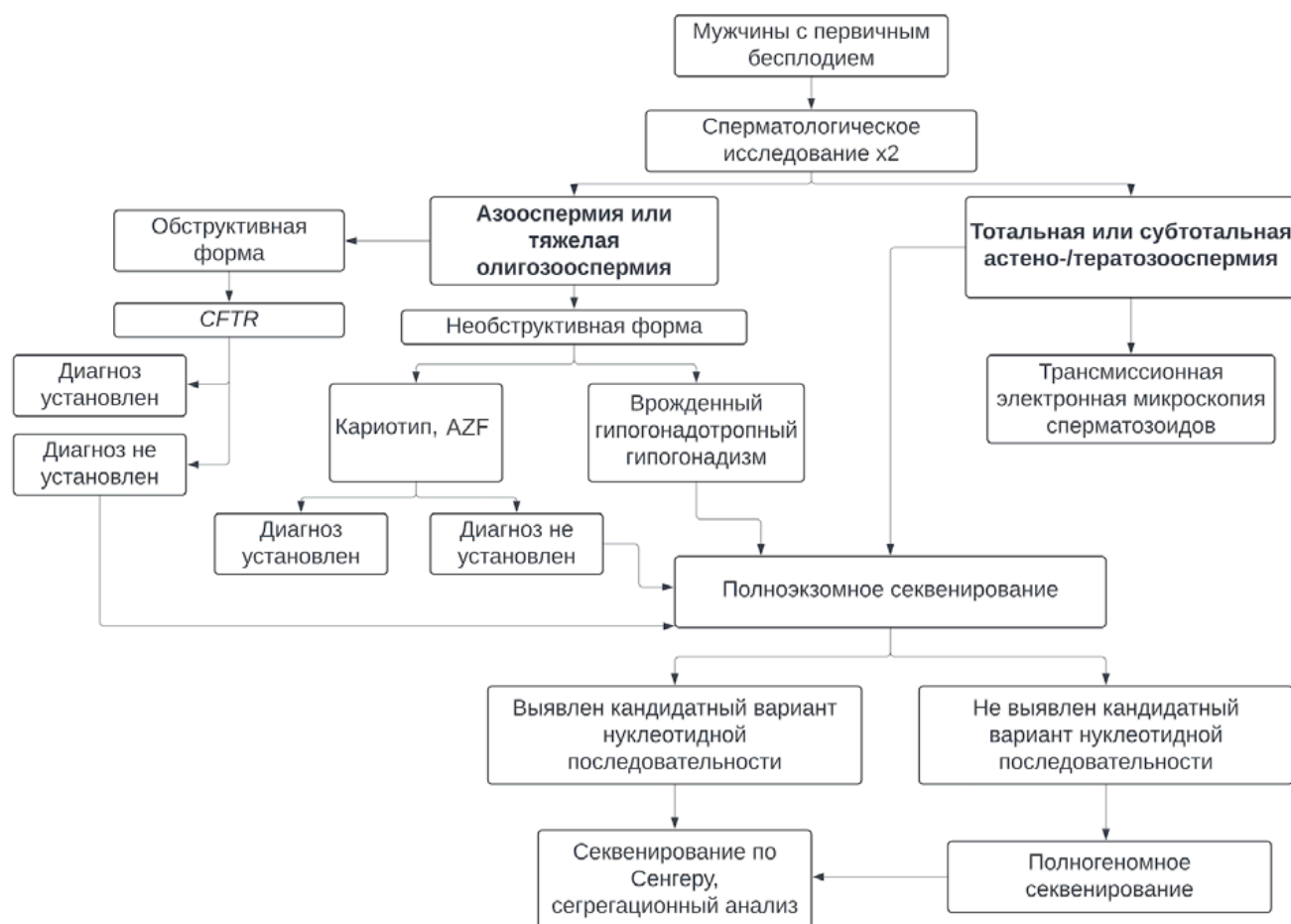


Рис. 1. Общая схема обследования пациентов с тяжелыми количественными и качественными нарушениями сперматогенеза

Y-хромосомы, а также тестирование на частые патогенные варианты и полиморфный локус IVS9-Tn в гене *CFTR* [1, 3, 5, 22]. В расширенный диагностический алгоритм могут быть включены дополнительные генетические исследования: определение количества CAG-повторов в гене андрогенового рецептора (*AR*), анализ генов, ассоциированных с нарушениями формирования пола, гипогонадотропным гипогонадизмом (например, *SRY*, *AR*, *SF1/NR5A1*, *ANOS1* и др.) и нарушениями сперматогенеза [1, 3, 4, 21].

На основании систематизации литературных данных и многолетнего клинического опыта разработаны дифференцированные подходы к генетическому обследованию в зависимости от формы патозооспермии. На рис. 1 представлена унифицированная схема обследования пациентов с тяжелыми количественными (азооспермия и тяжелая олигозооспермия) и качественными (тотальная и субтотальная астено-/тератозооспермия) нарушениями сперматогенеза.

Алгоритм диагностики генетических форм мужского бесплодия, связанного с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени

Разработанный диагностический алгоритм предусматривает четкую последовательность действий в зависимости от клинической формы патологии.

Пациентам с обструктивной формой азооспермии при наличии клинических признаков аплазии семявыносящих протоков (олигоспермия, низкий pH эякулята, пальпаторные или ультразвуковые признаки аплазии/гипоплазии, кистозной трансформации семенных пузырьков) показано таргетное секвенирование гена *CFTR* [23–25]. Выявление двух патогенных вариантов в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии является диагностическим критерием муковисцидоза или синдрома CBAVD (врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков).

Для пациентов с необструктивной формой



азооспермии и тяжелой олигозооспермией, свидетельствующих о первичном поражении тестикулярной ткани, алгоритм предусматривает проведение комплексного клиничко-генетического и эндокринологического обследования. По его результатам пациенты распределяются на три категории: с гипогонадотропным гипогонадизмом (ГипоГГ), гипергонадотропным гипогонадизмом (ГиперГГ) и нормогонадотропным нормо-/гипогонадизмом. Пациентам с врожденным ГипоГГ показано молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного секвенирования, включающее либо анализ таргетной панели генов, ассоциированных с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом / синдромом Каллмана, либо полноэкзомное секвенирование. Для пациентов с нормогонадотропным и гипергонадотропным гипогонадизмом первоочередными исследованиями являются стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа по лимфоцитам периферической крови) и поиск микроделений локуса AZF Y-хромосомы (рис. 1). При выявлении патогенных микроделений в локусе AZF рекомендовано повторное тестирование с использованием расширенной панели молекулярных маркеров для верификации делеции и точного определения ее границ и типа/подтипа [26, 27]. Анализ числа CAG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора (AR) не является рутинным исследованием при мужском бесплодии согласно российским и международным рекомендациям [1, 3, 5, 22, 28, 29].

Следует тщательно сопоставлять результаты цитогенетического и молекулярно-генетических обследований и учитывать возможность сочетанных причин и факторов нарушения фертильности.

В случаях, когда генетическая причина тяжелого нарушения сперматогенеза не выявляется при стандартном генетическом обследовании, рекомендован переход на полногеномные методы исследования. Применение полноэкзомного или полногеномного секвенирования позволяет идентифицировать редкие моногенные формы бесплодия. Все выявленные варианты, имеющие потенциальное отношение к фенотипу, подлежат обязательной валидации секвенированием по Сенгеру у пробанда с последующим анализом сегрегации выявленного генетического варианта в семье. Интерпретация данных проводится в строгом соответствии с российскими и международными рекомендациями по анализу последовательностей ДНК, полученных методами массового параллельного секвенирования [30,31].

При необходимости пациентам с наличием хромосомных аномалий может быть рекомендовано проведение дополнительных молекулярно-цитогенетических исследований.

Флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и хромосомный микроматричный анализ применяют для уточнения структурных хромосомных перестроек, определения происхождения дериватных хромосом, а также для детекции и верификации хромосомного мозаицизма и CNV в соматических клетках (лимфоциты периферической крови, клетки буккального эпителия, культивированные фибробласты кожи).

У пациентов с реципрокными транслокациями при сохранном сперматогенезе возможно проведение FISH-исследования на сперматозоидах для определения типа мейотической сегрегации и оценки доли эуплоидных и анеуплоидных / генетически несбалансированных гамет. Особое внимание следует уделять типу мейотической сегрегации у носителей структурных аномалий хромосом, поскольку доля несбалансированных гамет при некоторых типах перестроек может достигать 50–100%. Пациентам с азооспермией и тяжелой олигозооспермией / криптозооспермией, имеющих аномалии кариотипа для которых характерны крайне высокой частоты несбалансированных сперматозоидов проведение тестикулярной биопсии не рекомендуется.

Пациентам, которым ранее проводилась аллогенная трансплантация костного мозга, цитогенетическое исследование не следует выполнять на лимфоцитах периферической крови; вместо этого рекомендовано использование культивированных фибробластов кожи. Молекулярно-генетические исследования у данной категории пациентов также не следует проводить на ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови. Для этих целей рекомендовано использование ДНК из других типов клеток, таких как клетки буккального эпителия или культивированные фибробласты кожи.

Алгоритм диагностики генетических форм мужского бесплодия, связанного с тотальной или субтотальной астено-/тератозооспермией

Мужчинам с первичным бесплодием в браке, связанным с тотальной или субтотальной астено-/тератозооспермией по результатам как минимум двукратного спермиологического исследования (количество прогрессивно подвижных сперматозоидов, PR < 2%, морфологически нормальных форм < 2%), показано проведение электронно-микроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС). Данный метод позволяет выявить синдромальные или мономорфные ультраструктурные аномалии жгутика, структур головки и шейки сперматозоида [32]. Следует отметить, что некоторые мономорфные/синдромальные формы атипичии, такие как множественные морфологические аномалии жгутиков сперматозоидов (MMAF),



Табл. 1. Генетические исследования и показания для их проведения у пациентов с мужским бесплодием, связанным с тяжелыми формами патозооспермии

Формы патозооспермии	Трансмиссионная электронная микроскопия сперматозоидов (ЭМИС)	Рекомендованные цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования	
		Базовые	Дополнительные
Азооспермия	-	1. Стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа) 2. Тестирование на наличие патогенных микроделений Y-хромосомы в локусе AZF 3. Тестирование на наличие частых патогенных вариантов и IVS9-Tn полиморфного локуса гена <i>CFTR</i> .	1. Таргетный анализ отдельных генов или генных панелей. 2. Полноэкзомное секвенирование. 3. Полногеномное секвенирование. 4. Флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH).** 5. Хромосомный микроматричный анализ.**
Олигозооспермия тяжелой степени (общее количество сперматозоидов – менее 10 млн)	–*		
Тотальная и субтотальная специфичная (синдромальная) астено-/тератозооспермия	+	-	1. Таргетный анализ отдельных генов или генных панелей. 2. Полноэкзомное секвенирование. 3. Полногеномное секвенирование. 4. Флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH).**

Примечание. * В редких случаях синдромальная астено-/тератозооспермия сочетается с олигозооспермией, в том числе тяжелой степени. Выполнение ЭМИС у данных пациентов показано при наличии достаточного количества сперматозоидов.
** Проведение дополнительного молекулярно-цитогенетического исследования (флуоресцентной *in situ* гибридизация (FISH), хромосомный микроматричный анализ) рекомендовано по медицинским показаниям (уточнения структурной хромосомной аномалии, происхождения дериватной хромосомы, детекции и верификации хромосомного мозаицизма и CNV, анализа анеуплоидии в сперматозоидах и др.).

глобулозооспермия, микроголовки и ацефалические сперматозоиды, могут быть заподозрены уже на этапе проведения светооптической микроскопии при выявлении большого количества специфичных для них форм морфологической атипичности мужских гамет. У части пациентов синдромальная астено-/тератозооспермия может сочетаться с олигозооспермией различной степени выраженности; в таких случаях ЭМИС выполняется при наличии достаточного для анализа количества сперматозоидов (общее количество сперматозоидов: не менее 1–3 млн в эякуляте).

При подозрении на синдромальные или изолированные генетически обусловленные формы качественных нарушений сперматозоидов рекомендовано проведение полноэкзомного или полногеномного секвенирования. Все выявленные варианты нуклеотидной последовательности (патогенные, вероятно патогенные и варианты с неизвестной клинической значимостью) в генах, связанные или потенциально связанные с мужским бесплодием и фенотипом пациента, подлежат обязательной валидации секвенированием по Сенгеру у пробанда с последующим анализом у родственников первой степени родства для установления характера сегрегации выявленного генетического варианта в семье.

Дополнительно при клинически диагностированных первичной цилиарной дискинезии (ПЦД), синдроме Картагенера, в том числе у пациентов с

азооспермией и олигозооспермией крайне тяжелой степени, а также подозрении на ПЦД или синдромальные формы тотальной или субтотальной астенозооспермии и астенотератозооспермии может быть рекомендована трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) ресничек назального эпителия для выявления специфичных морфологических аномалий.

Обобщающие результаты и необходимый объем обследования для каждой группы пациентов представлены в табл. 1.

Прекоцепционное генетическое тестирование на носительство частых патогенных вариантов

Генетическое обследование пациентов с бесплодием не ограничено только диагностикой наследственных форм нарушений репродукции. В рамках генетического обследования пациентов и супружеских пар, планирующих беременность, в том числе с помощью методов ВРТ, может быть выполнено тестирование на носительство патогенных генетических вариантов в генах, связанных с наиболее распространенными аутосомно-рецессивными моногенными заболеваниями, например такими, как муковисцидоз (ген *CFTR*), спинальная мышечная атрофия 5q (гены



SMN1, *SMN2*), фенилкетонурия (ген *PAH*), несиндромальная тугоухость (ген *GJB2*), дефицит 21-гидроксилазы (ген *CYP21A2*) [33]. Следует отметить, что преконцепционный скрининг у пациентов с тяжелой патозооспермией следует выполнять только тем мужчинам, у которых получены или могут быть получены сперматозоиды, пригодные для искусственного оплодотворения. Тестирование на наличие частых патогенных вариантов в гене *CFTR* у пациентов с муковисцидозом и синдромом CBAVD является обязательным и должно проводиться в рамках их генетической диагностики [24].

При обнаружении носительства патогенных вариантов в генах аутосомно-рецессивных заболеваний рекомендовано проведение исследования соответствующего гена у супруга/партнера или донора гамет (при их использовании в программах ВРТ) с повторным медико-генетическим консультированием по результатам генетического тестирования с решением вопроса о необходимости проведения преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-М) или пренатальной диагностики на соответствующее моногенное заболевание [32].

Медико-генетическое консультирование пациентов с тяжелыми формами мужского бесплодия

Медико-генетическое консультирование является обязательной и важной составляющей комплексного обследования пациентов с наличием или подозрением на наследственную патологию, в том числе связанную с нарушением репродукции. Всем мужчинам с тяжелыми формами бесплодия показана консультация врача-генетика, который определяет схему и объем генетического обследования, рекомендует дополнительные исследования пациенту (пробанду), а при необходимости его близким родственникам (родителям, сибсам). Проведение повторного медико-генетического консультирования по результатам проведенного обследования должно выполняться в обязательном порядке независимо от наличия или

отсутствия выявленных генетических нарушений. В случае возникновения сомнений в качестве генетического тестирования или расхождении результатов исследования (например, анализов кариотипа и микроделений Y-хромосомы, вариантов нуклеотидной последовательности или других генетических тестов) рекомендуется повторное проведение соответствующего теста или выполнение независимого биоинформатического анализа в референсной лаборатории / генетическом центре.

Заключение

Многообразие клинических форм, высокая частота идиопатических случаев и существенный вклад генетических факторов в этиологию мужского бесплодия обуславливают необходимость комплексного междисциплинарного подхода к диагностике наследственных форм нарушений репродукции. Для выявления большинства моногенных форм мужского бесплодия требуется внедрение в широкую клиническую практику генетического обследования с использованием высокоразрешающих геномных технологий, таких как полноэкзомное и полногеномное секвенирование, которые пока недостаточно широко используются для диагностики нарушений репродукции.

Разработанные рекомендации по комплексному генетическому обследованию мужчин с бесплодием представляют собой систематизированный диагностический алгоритм, направленный на повышение эффективности выявления наследственных форм нарушений фертильности, связанных с азооспермией, тяжелой олигозооспермией, тотальной и субтотальной астено/тератозооспермией. Внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику будет способствовать совершенствованию медико-генетического и репродуктологического консультирования супружеских пар, оптимизации тактики ведения и лечения пациентов с мужским бесплодием, а также улучшению профилактики наследственной патологии и врожденных пороков развития при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. EAU Guidelines on Male Infertility. 2015. European Association of Urology Guidelines.
2. Андрология для урологов. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медконгресс, 2019. 424 с. Andrology for urologists. Clinical recommendations. Ed. by P.A. Shcheplev. Moscow: Medcongress, 2019. 424 pp.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18–e25. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
4. Ventimiglia E., Capogrosso P., Boeri L. et al. Validation of the American Society for Reproductive Medicine guidelines/recommendations in white European men presenting for couple's infertility. *Fertil Steril*. 2016; 106: 1076–1082.
5. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Мужское бесплодие, 2025 г. (одоблено НПС МЗ РФ). URL: https://www.uroweb.ru/sites/default/files/DG2_2025_klinrec.pdf.
6. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018; 15, 369–384. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3.



7. Черных В.Б. Геномные технологии в диагностике нарушений формирования пола, развития половой системы и репродукции человека. *Мед. генетика*. 2018; 17(2): 3–11. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.02.3–11.
8. Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Современные возможности генетической диагностики мужского бесплодия. *Мед. генетика*. 2019; 18(12): 3–15. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.3–15.
9. Соловова О.А., Опарина Н.В., Рыжкова О.П. и др. Полноэкзомное секвенирование в комплексной диагностике генетически обусловленных форм мужского бесплодия, связанных с тяжелыми формами патозооспермии. *Мед. генетика*. 2022; 21(10): 46–50. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.46–50.
10. Соловова О.А., Черных В.Б. Гены несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени. *Андрология и генитальная хирургия* 2019; 20(2): 16–28. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-16–28.
11. Alhathal N., Maddirevula S., Coskun S. et al. A genomics approach to male infertility. *Genet Med*. 2020; 22: 1967–1975. DOI: 10.1038/s41436-020-0916-0.
12. Oud M.S., Ramos L., O'Bryan M.K. et al. Validation and application of a novel integrated genetic screening method to a cohort of 1,112 men with idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia. *Hum Mutat*. 2017; 38: 1592–1605. DOI: 10.1002/humu.23312.
13. Oud M.S., Volozonoka L., Smits R.M. et al. A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes. *Hum Reprod*. 2019; 34: 932–941. DOI: 10.1093/humrep/dez022.
14. Eggers S., DeBoer K.D., van den Bergen J. et al. Copy number variation associated with meiotic arrest in idiopathic male infertility. *Fertil Steril*. 2015; 103: 214–219. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.030.
15. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. WHO Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
16. Krausz C., Cioppi F., Riera-Escamilla A. Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018; 18: 331–346. DOI: 10.1080/14737159.2018.1453358.
17. Kasak L., Laan M. Monogenic causes of non-obstructive azoospermia: challenges, established knowledge, limitations and perspectives. *Hum Genet*. 2021; 140: 135–154. DOI: 10.1007/s00439-020-02112-y.
18. Nakamura S., Miyado M., Saito K. et al. Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations. *Andrology* 2017; 5: 824–831. DOI: 10.1111/andr.12378.
19. Araujo T.F., Friedrich C., Grangeiro C.H.P. et al. Sequence analysis of 37 candidate genes for male infertility: challenges in variant assessment and validating genes. *Andrology* 2020; 8: 434–441. DOI: 10.1111/andr.12704.
20. Chertman W.J., Ramasamy R. The Diagnostic potential of whole exome sequencing in infertile men due to sperm production defect. *Fertil Steril*. 2020; 113: 543. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.007.
21. Tournaye H., Krausz C., Oates R.D. Novel Concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 544–553. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30040-7.
22. AUA 2011 The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement. AUA Maryland: American Urological Association, 2011.
23. Simmonds N.J., Southern K.W., De Wachter E. et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Identification and care of the disorders. *J Cyst Fibros*. 2024; 23 (4): 590–602. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.03.008.
24. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации РФ 2021. – 2021–2022–2023 (24.09.2021). Утверждены Минздравом РФ. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=372_1.
25. Dequeker E., Stuhmann M., Morris M.A. et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of Cystic Fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jan; 17(1): 51–65. DOI: 10.1038/ejhg.2008.136.
26. Krausz C., Navarro-Costa P., Wilke M. et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State of the art 2023. *Andrology*. 2024; 12 (3): 487–504. DOI: 10.1111/andr.13514.
27. Simoni M., Bakker E., Eurlings M.C. et al. Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. *Int J Androl*. 1999; 22: 292–299. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1999.00193.x.
28. Sharestani S., Mehdi Kalantar S., Ghasemi N. et al. CAG repeat polymorphism in androgen receptor and infertility: a case-control study. *Int J Reprod BioMed (IJRM)* 2021; 19: 845–850. DOI: 10.18502/ijrm.v19i9.9717.
29. Chernykh V., Solovova O., Sorokina T. et al. CAGn polymorphic locus of androgen receptor (AR) gene in Russian infertile and fertile men. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (22): 12183. DOI: 10.3390/ijms252212183.
30. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Мед. генетика*. 2019; 18(2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3–23.
31. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17: 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
32. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2014; 15(1): 41–50. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-1-41-50.
33. Насыхова Ю.А., Карпович Л.А., Двойнова Н.М. и др. Современные молекулярно-генетические методы и подходы, применяемые в прекоцепционном генетическом скрининге. *Мед. генетика*. 2023; 22(12): 20–32. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.12.20-32>



Авторы:

Соловова Ольга Александровна — врач-генетик, научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва.

Хаят Сабина Шаукатовна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва.

Андреева Марина Владимировна — научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва.

Брагина Елизавета Ефимовна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва.

Насыхова Юлия Алмазовна — к.б.н., заведующая лабораторией геномики отдела геномной медицины им. В.С. Баранова ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.

Глотов Андрей Сергеевич — д.б.н., заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург.

Черных Вячеслав Борисович — д.м.н., зав. лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва.

Вклад авторов:

Соловова О.А.: обзор публикаций по теме статьи, разработка диагностического алгоритма, написание текста статьи.

Хаят С.Ш.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Андреева М.В.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Брагина Е.Е.: написание текста статьи.

Насыхова Ю.А.: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи.

Глотов А.С.: замысел и руководство работой, редактирование статьи.

Черных В.Б.: замысел и руководство работой, написание текста и редактирование статьи.

Authors' contributions:

O.A. Solovova: review of publications on the topic of the article, development of a diagnostic algorithm, writing the article text.

Khayat S.Sh.: literature review, manuscript writing.

Andreeva M.V.: literature review, manuscript writing.

Bragina E.E.: manuscript writing.

Nasykhova Yu.A.: literature review, manuscript editing.

Glotov A.S.: study conception and design, supervision, manuscript editing.

Chernykh V.B.: study conception and design, supervision, manuscript writing and editing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект «Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция «Репродуктивное здоровье семьи», соглашение № 075-15-2025-478 от 29.05.2025).

Financing. This research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project «Multicenter research bioresource collection «Reproductive Health of the Family»» contract No. 075-15-2025-478 from May 29, 2025).

ORCID

Соловова О.А.: 0000-0002-1389-4731

Хаят С.Ш.: 0000-0002-0535-4081

Андреева М.В.: 0000-0002-5048-5486

Брагина Е.Е.: 0000-0002-8422-4962

Насыхова Ю.А.: 0000-0002-3543-4963

Глотов О.С.: 0000-0002-0091-2224

Черных В.Б.: 0000-0002-7615-8512