

УДК 616.1/.9

Роль AZF региона Y-хромосомы в развитии мужского бесплодия

Галимов К.Ш.¹, Литвицкий П.Ф.¹, Гилязова И.Р.^{2,3}, Андриуца Н.С.¹, Галимов Ш.Н.³, Галимова Э.Ф.³

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

²Институт биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский научный центр Российской академии наук
450054, Уфа, проспект Октября, д. 71

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3

В обзоре систематизированы данные о механизмах развития мужского бесплодия с учётом современных достижений андрологии и генетики. Репродуктивная дисфункция, включающая как мужской, так и женский фактор бесплодия, представляет собой значимую медицинскую проблему глобального масштаба, распространённость которой составляет 12–15% среди пар репродуктивного возраста. Почти в 50% случаев причина бесплодия связана с мужским фактором. Последние десятилетия характеризуются тенденцией к прогрессирующему ухудшению качества эякулята: по данным мета-анализов, среднегодовое снижение концентрации сперматозоидов составляет 1,4%, а их подвижности — 0,4%, что выражается в уменьшении количества и качества мужских половых клеток. Ограниченная диагностическая и прогностическая ценность анализа спермограммы диктует необходимость разработки более эффективных диагностических инструментов и поиска надежных биомаркеров мужского бесплодия. Особое внимание в обзоре уделено генетическим аспектам репродуктивной дисфункции, в частности анализу роли AZF региона Y-хромосомы, делеции которого выявляют у 10–15% мужчин с тяжёлыми нарушениями сперматогенеза. Роль AZF-региона в генезисе мужской фертильности является ключевой, поскольку этот регион содержит гены, критически важные для нормального процесса сперматогенеза. В работе рассмотрены молекулярные механизмы влияния различных типов делеций (AZFa, AZFb, AZFc) на мужское бесплодие. Комплексный анализ AZF-региона представляет собой стратегически важное направление современной андрологии, способный существенно оптимизировать подходы к диагностике и терапии мужского бесплодия. Представленные данные убедительно доказывают важность разработки персонализированных алгоритмов диагностики и лечения, основанных на интеграции клинических, генетических и молекулярно-биологических маркеров, что открывает новые перспективы для решения проблемы мужского бесплодия.

Ключевые слова: идиопатическое мужское бесплодие; генетические нарушения фертильности; AZF-регион; патогенез.

Для цитирования: Галимов К.Ш., Литвицкий П.Ф., Гилязова И.Р., Андриуца Н.С., Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. Роль AZF региона Y-хромосомы в развитии мужского бесплодия. *Патогенез*. 2025; 23(4): 4–13.

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.04.4-13

Для корреспонденции: Галимова Эльмира Фанисовна, e-mail: efgalimova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.07.25.

The role of the AZF region of the Y-chromosome in male infertility

Galimov K.Sh.¹, Litvitskiy P.F.¹, Gilyazova I.R.^{2,3}, Andriutsa N.S.¹, Galimov Sh.N.³, Galimova E.F.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

²Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
Prospekt Oktyabrya 71, Ufa 450054, Russian Federation

³Bashkir State Medical University
Lenina Str. 3, Ufa 450000, Russian Federation

The review systematizes data on the mechanisms of male infertility, taking into account modern advances in andrology and genetics. Reproductive dysfunction, encompassing both male and female factors of infertility, represents a significant medical problem on a global scale, with a prevalence of 12–15% among couples of reproductive ages. In nearly 50% of cases, the cause of infertility is linked to the male factor. Recent decades have been characterized by a trend of progressive deterioration in ejaculate quality: according to meta-analyses, the average annual decrease in sperm concentration is 1.4%, and in their motility is 0.4%, which translates into a reduction in the quantity and quality of male germ cells. The limited diagnostic and prognostic value of semen analysis dictate the need to develop more effective diagnostic tools and to search for reliable biomarkers of

male infertility. Special attention in the review is paid to the genetic aspects of reproductive dysfunction, particularly to the analysis of the role of the AZF region of the Y-chromosome, deletions of which are detected in 10-15% of men with severe impairments of spermatogenesis. The role of the AZF region in the genesis of male fertility is key factor, as this region contains genes critical for the normal process of spermatogenesis. The paper describes the molecular mechanisms of the influence of different types of deletions (AZFa, AZFb, AZFc) on male infertility. Comprehensive analysis of the AZF region is a strategically important direction in modern andrology, capable of significantly optimizing approaches to the diagnosis and therapy of male infertility. The presented data convincingly demonstrate the importance of developing personalized algorithms for diagnosis and treatment, based on the integration of clinical, genetic, and molecular biological markers, which opens up new prospects for addressing the problem of male infertility.

Keywords: idiopathic male infertility; genetic fertility disorders; AZF-region; pathogenesis.

For citation: Galimov K.Sh., Litvitskiy P.F., Gilyazova I.R., Andriutsa N.S., Galimov Sh.N., Galimova E.F. [The role of the AZF region of the Y-chromosome in male infertility]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(4): 4–13 (in Russian).

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.04.4-13

For correspondence: Galimova Elmira Fanisovna, e-mail: efgalimova@mail.ru

Financing. The study has no sponsorship.

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

Received: 21.07.25.

Введение

Снижение показателей репродуктивного здоровья населения является одной из наиболее острых медико-социальных проблем современности. Эта тенденция наблюдается во многих странах мира, включая развитые и развивающиеся государства. Она проявляется ростом частоты бесплодия, осложнений беременности, врожденных аномалий развития плода, а также снижением фертильности мужчин и женщин. При этом примерно половина всех случаев приходится на долю мужчин. Эпидемиологические исследования показали существенное ускорение темпов снижения качества эякулята в глобальном масштабе после 2000 года [1, 2]. За последние два десятилетия в России отмечен двукратный рост частоты мужского бесплодия. Современная репродуктология сталкивается с парадоксальной ситуацией: несмотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота идиопатического мужского бесплодия остается стабильно высокой, достигая 30–40% от всех случаев нарушений фертильности. Основной причиной мужского бесплодия являются нарушения состава эякулята, включая его количественные и качественные параметры [3].

Анализ спермы является основным ключевым методом диагностики мужского бесплодия. Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (издание 6) недавно обновило критерий жизнеспособности сперматозоидов при анализе спермограммы [4]. Выраженность патоспермии, как правило, коррелирует с уровнем снижения мужской фертильности, определяя частоту и тяжесть репродуктивных нарушений. Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что снижение количества и концентрации сперматозоидов повышает риск бесплодия, а также ассоциировано со снижением мужской фертильности. Также в настоящее время во всех странах мира наблюдается рост числа случаев крипторхизма, снижение уровня тестостерона, рост случаев рака яичек и врожденных аномалий половых органов [3, 5-7].

Сперматогенез представляет собой сложный многоэтапный процесс, регулируемый на различных уровнях и приводящий к формированию зрелых сперматозоидов. Расстройства сперматогенеза у мужчин могут быть вызваны разнообразными факторами, и их молекулярные механизмы остаются недостаточно изученными. Согласно результатам современных исследований в регуляции этого процесса участвует около 2000 генов [8, 9]. Однако вклад генетических факторов в нарушение фертильности, особенно у мужчин, остается одним из ключевых нерешенных вопросов современной репродуктологии. Несмотря на значительные успехи в области молекулярной генетики и репродуктивных технологий, до сих пор отсутствуют систематизированные данные, позволяющие однозначно определить долю наследственных нарушений в структуре бесплодия.

Генетические нарушения, включая хромосомные аномалии и патогенные изменения в последовательностях ДНК, оказывают негативное воздействие на процессы сперматогенеза, нарушая развитие и созревание мужских половых клеток. В развитии мужского бесплодия важную роль играет Y-хромосома, содержащая повторяющиеся гомологичные последовательности. Из-за этого Y-хромосома подвержена структурным перестройкам, таким как делеции и дупликации. Наиболее изученным в Y-хромосоме на сегодняшний день является AZF-регион. Показано, что делеции AZF-региона, включая делеции AZFa (P5/проксимальный-P1), AZFb (P5/дистальный-P1) и AZFc ассоциированы с нарушением сперматогенеза. Роль последствий частичных делеций AZFc-региона (gr/gr, b2/b3, b1/b3) противоречива: исследования разных популяций приводят к разным результатам [10]. Тем не менее, структурные нарушения в AZF-регионе не являются единственной причиной развития мужского бесплодия.

Основные трудности в изучении генетических основ мужского бесплодия связаны с рядом факторов. Во-первых, методы секвенирования нового поколения (NGS) пока недостаточно широко применяются в клинической практике.

Во-вторых, существующие генетические панели для оценки мужской фертильности охватывают далеко не все возможные нарушения. Кроме того, высокая стоимость секвенирования генома и его кодирующей части (экзома) делает их малодоступными для массового использования в клинической практике [9].

Особые трудности вызывает дифференциальная диагностика первичных генетических дефектов, идентификация эпигенетических модификаций и их связь с факторами внешней среды, влияние этих генетических и эпигенетических факторов на сперматогенез. Кроме того, случаи мужского идиопатического бесплодия могут быть связаны с ещё не изученными молекулярными механизмами. Это требует дальнейших исследований, точной интерпретации данных и поиска новых патогенных вариантов в генах, связанных с нарушением фертильности.

Целью данного обзора является обсуждение современных достижений в области анализа генетических причин мужского бесплодия и роли AZF-региона Y-хромосомы в развитии этой патологии. Стратегия обзора включала поиск научных публикаций преимущественно за период с 2015 по 2025 годы, по ключевым словам, связанным с генетикой мужского бесплодия и ролью AZF-региона в развитии мужского бесплодия.

Роль Y-хромосомы и AZF-региона Y-хромосомы в развитии мужского бесплодия

Y-хромосома — это самая маленькая хромосома человека, которая отвечает за дифференцировку половой системы и формирование мужского пола. Y-хромосома человека долгое время оставалась не полностью просеквенированной из-за сложности своего строения. В последней сборке генома GRCh38 Y-хромосома осталась единственной «недостроенной» хромосомой [11]. Секвенирование и сборка Y-хромосомы были затруднены из-за наличия большого количества повторов, которые включали длинные палиндромы (инвертированные повторы), тандемные повторы [12] и дубликации сегментов [13]. Так, специфичная для мужчин область Y-хромосомы MSY содержит 8 палиндромных областей (P1-P8), а регион AZFc состоит из P1–P3 палиндромных областей [14]. Именно наличие таких последовательностей затрудняло изучение перестроек, делеций, дубликаций и инверсий в критических областях, ответственных за азооспермию — AZFa, AZFb и AZFc.

В 2023 году в результате исследований Консорциума «От теломеры к теломере (T2T)» была расшифрована полная последовательность Y-хромосомы человека, которая состоит из 62 460 029 пар оснований. Благодаря этой работе были исправлены все имевшиеся ошибки в референтной последовательности Y-хромосомы генома сборки GRCh38 и добавлено более 30 млн пар оснований. Аннотация Y-хромосомы, опубликованная консорциумом «От теломеры к теломере», содержит описание 693 генов и 883 транскриптов, из которых 106 генов (488 транскриптов) предпо-

ложительно кодируют белки. Большинство генов, описанных консорциумом и кодирующих белки (38 из 41), являются дополнительными копиями семейства ампликонных генов TSPY. Семейство TSPY содержит наибольшее количество копий, кодирующих белки и экспрессируется только в семенниках [15].

Среди известных генетических факторов, ассоциированных с расстройствами фертильности у мужчин, особое место занимают делеции в AZF-регионе, расположенном на длинном плече Y-хромосомы (Yq11). Структурные перестройки этого региона представляют собой наиболее распространенные генетические причины мужского бесплодия [16].

Микроделеции AZF-региона в большинстве случаев возникают как *de novo* мутации в результате неравного кроссинговера между сестринскими хроматидами во время мейоза сперматозоидов [17], приводя к существенным расстройствам репродуктивной функции у мужчин, которые выражаются значительном снижении количества сперматозоидов (олигозооспермия) или их полным отсутствием (азооспермия). Степень нарушения сперматогенеза детерминирована спецификой имеющихся аномалий. Делеции региона AZFa, расположенного ближе к центромере, связаны с синдромом клеток Сертоли [18, 19] и приводят к отсутствию половых клеток. Делеции региона AZFb останавливают созревание половых клеток во время мейоза. Полные делеции регионов AZFa и AZFb наблюдаются при синдроме Шерешевского-Тернера и остановке мейоза, соответственно, а у 9% пациентов с этим синдромом обнаруживается полная делеция региона AZFa [19]. При частичных делециях регионов AZFa и AZFb сохраняется остаточная выработка сперматозоидов [20]. Делеции региона AZFc являются наиболее частым событием при мужском бесплодии и составляют около 80% от всех микроделеций Y-хромосомы. Такие аномалии могут вызывать как полную азооспермию, так и олигозооспермию различной степени [18]. Показано, что полная делеция AZFc-региона может приводить к гипосперматогенезу, синдрому Клайнфельтера и иногда к олигоспермии [21].

Гены AZF-региона (такие как RBMY, DAZ, USP9Y) играют критическую роль в регуляции сперматогенеза. Для продуктов генов этого региона характерна способность модулировать различные этапы сперматогенеза путем изменения регуляции генов, а также прямого участия в процессах мейоза и созревания сперматозоидов. Их белковые продукты участвуют в контроле мейотического деления половых клеток, в поддержании структуры и функции ядерного хроматина, в посттранскрипционной модификации мРНК, необходимой для нормального созревания сперматозоидов. Соответственно, нарушение этих процессов вследствие делеций приводит к апоптозу зародышевых клеток, остановке сперматогенеза или образованию морфологически и функционально неполноценных сперматозоидов. В связи с этим их скрининговая оценка позволит не только расширить диагностические возможности, но и глубже исследовать механизмы развития мужского бесплодия [22].

Роль делеций AZF-региона Y-хромосомы в развитии мужского бесплодия

Делеции AZF-региона подразделяют на три основные подгруппы — AZFa, AZFb и AZFc в зависимости от их локализации и степени вовлеченности генов, регулирующих сперматогенез. В **табл. 1** представлены данные о частоте и клинических проявлениях нарушений процессов сперматогенеза при патологии AZF-региона Y-хромосомы у мужчин при бесплодии.

AZFa-регион находится в проксимальной (ближней к центромере) части длинного плеча Y-хромосомы Yq11.21 и состоит из участка зухроматина между регионом AZFb и центромерой. Это один из наиболее консервативных регионов Y-хромосомы. Он содержит 2 гена в единственной копии: USP9Y (Ubiquitin Specific Peptidase 9, Y-linked) и DDX3Y (DEAD-box helicase 3, Y-linked). Основное отличие региона AZFa от регионов AZFb и AZFc заключается в отсутствии повторов и мультикопийных генов. Механизмы делеций чаще инициируются в процессе гомологичной рекомбинации между HERV15 повторами. Гены USP9Y и DDX3Y обладают эволюционно консервативными X-хромосомными аналогами — USP9X и DDX3X, что указывает на их аутосомное происхождение в процессе эволюции. Такая генетическая дупликация выполняет важную биологическую роль: у женщин гомологи участвуют в реакциях функциональной адаптации, а у мужчин могут частично восполнять последствия делеций соответствующих генов на Y-хромосоме. Функция гена USP9Y (Ubiquitin Specific Peptidase 9, Y-linked) заключается в кодировании деубиквитирующей протеазы, участвующей в посттрансляционной модификации белков. Она регулирует процессы поддержания стабильности белков сперматогенеза, в контроле их качества в половых клетках и процессах апоптоза сперматогенного эпителия [23, 24]. Ген DDX3Y (DEAD-box Helicase 3, Y-linked) принимает участие в кодировании РНК-хеликазы, важной для матричных РНК (мРНК) и процессинга рибосомальной РНК. Оба гена играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов во время сперматогенеза. При нарушении их функций происходит полная остановка процесса образования сперматозоидов, что неизбежно приводит к стойкой азооспермии и бесплодию [25]. Таким образом, гены

USP9Y и DDX3Y являются критическими регуляторами, контролирующими сперматогенез, а их дисфункция приводит к нарушению сперматогенеза.

Делеция региона AZFa сочетается с наиболее тяжелой формой патологии, ассоциированной с синдромом клеток Сертоли, при котором в семенных канальцах отсутствуют сперматогенные клетки, что вызывает азооспермию. Полная делеция AZFa составляет от 5 до 8% делеций AZF-региона. Она ассоциирована с отсутствием сперматогенных клеток в семенных канальцах, тотальным Сертоли-клеточным синдромом (SCO-синдромом) с выраженным фиброзом и азооспермией. В большинстве случаев у пациентов с бесплодием процедура микрохирургической экстракции сперматозоидов (микро-TESE) неэффективна, за исключением мозаичных форм AZFa-делеции [26]. При них сохраняется очаговый сперматогенез в отдельных семенных канальцах, и часть клеток имеет нормальный Y-хромосомный локус [27].

В случае выявления делеции AZFa-региона, приводящей к тяжелым формам бесплодия, возможна криоконсервация полученных сперматозоидов. Такая генетическая аномалия будет наследоваться всеми потомкам индивида мужского пола. Именно поэтому для предотвращения наследования патологии в клинической практике для оплодотворения рекомендуется использование донорского генетического материала. Современные репродуктивные технологии, при правильном их планировании, позволяют минимизировать риски. Кариотипирование позволяет также определить статус делеции (полная или мозаичная), что важно для выбора тактики лечения и прогноза.

AZFb-регион расположен в дистальной части длинного плеча Y-хромосомы (Yq11) и является важным для формирования мужской фертильности. Структурные особенности этого региона обуславливают высокую частоту патогенных делеций. Точное определение его границ и состава генов необходимо для прогноза репродуктивной функции и выбора методов ВРТ (например, TESE при частичных делециях). Характерной особенностью AZFb-региона является его сложная ампликонная организация, включающая множество палиндромных повторов (P5, P1.2 и др.). Наличие этих повторяющихся последовательностей способствует возникновению неаллельной гомологичной рекомбинации (NAHR), что служит основным механизмом

Таблица 1

Нарушения сперматогенеза при патологии AZF-региона Y-хромосомы у мужчин.

Тип делеции	Частота (%)	Клинические проявления	Прогноз для TESE
Полная AZFa	5–8	SCO-синдром — синдром клеток Сертоли	0% успеха
AZFb+с комбинированная	12–15	Прекращение сперматогенеза	<5%
AZFc	60–65	Олиго/азооспермия	50–70%

Примечание. TESE (testicular sperm extraction) — получение сперматозоидов из яичка при помощи биопсии.

возникновения делеций в этой области Y-хромосомы. Повторяющиеся участки ДНК способствуют возникновению ошибок при NAHR, которые часто приводят к потерям генетического материала.

Классическая делеция AZFb охватывает несколько ключевых генов, включая EIF1AY, HSFY, PRY, RBMY1, RPS4Y, SMCY, а также может частично затрагивать CDY2, XKRY, BPY1, DAZ и CDY1. Этот регион характеризуется сочетанием уникальных однокопийных и многокопийных генов, играющих важнейшую роль в сперматогенезе. Среди однокопийных генов особое значение имеют ген KDM5D (кодирует гистоновую деметилазу, регулирующую эпигенетические модификации), EIF1AY (фактор инициации трансляции, участвующий в синтезе белков) и ген RPS4Y2 (рибосомальный белок, обеспечивающий трансляционную активность) [28].

AZFb-делеция приводит к отсутствию генов EIF1AY, HSFY и других, а также к частичной делеции DAZ, CDY1 и т.д. В этом регионе есть уникальные гены, например, KDM5D, контролирующие эпигенетические механизмы, необходимые для нормального сперматогенеза. К генам, расположенным в ампликонном регионе MSY (P1-P8), относятся гены RBMY1, PRY, HSFY. Они представлены несколькими копиями, что повышает их устойчивость к мутациям и делециям, а это, в свою очередь, поддерживает стабильную функцию сперматогенеза. Ампликонные участки содержат палиндромные последовательности, где возможна внутренняя рекомбинация. Это позволяет минимизировать эффект патогенных мутаций, компенсирует частичные потери генов за счет их избыточных копий и поддерживает стабильность сперматогенного эпителия [29].

Гены AZFb участвуют в ремоделировании хроматина, контролируют экспрессию генов сперматогенеза и, тем самым, обеспечивают процессы деления мейоза. Так, например, KDM5D взаимодействует с MSH5, образуя с ним комплекс, принимающий участие в репарации двойных разрывов ДНК, в мейотической рекомбинации и поддержании геномной стабильности половых клеток. Таким образом, KDM5D является эпигенетическим регулятором, взаимодействующим с MSH5 в системе репарации ДНК [29, 30].

AZFb-делеция, помимо потери генов, нарушает белковые взаимодействия (KDM5D-MSH5 и другие), что объясняет тяжёлые нарушения сперматогенеза. Повторяющиеся последовательности в AZFb-локусе создают предпосылки для возникновения спонтанных делеций преимущественно за счет механизма неаллельной гомологичной рекомбинации (NAHR) между гомологичными участками ДНК.

Полная делеция AZFb приводит к мейотическому аресту (отсутствие постмейотических клеток) и азооспермии. Частичные делеции ассоциированы с олигозооспермией. Формы патологии, связанные с делециями AZFb-региона, характеризуются остановкой сперматогенеза на стадии сперматоцитов, приводя к азооспермии и массовой гибели

сперматогенных клеток при первом мейотическом делении. Активация p53-зависимых апоптозных путей [31, 32] приводит к нарушению синапсиса хромосом, дефектам рекомбинации ДНК, aberrантной экспрессии мейоз-специфичных белков (SYCP1, SYCP3) и как результат — к развитию азооспермии, а также к блокаде сперматогенеза с остановкой на стадии первичных сперматоцитов (пахитена) и к массовой гибели сперматогенных клеток при первом мейотическом делении.

Делеции региона AZFc при бесплодии встречаются наиболее часто. Этот регион генома подвержен частым рекомбинациям и имеет сложную повторяющуюся структуру (палиндромные последовательности). AZFc-регион локализован в дистальной части Yq11.23 эухроматинового участка Y-хромосомы и содержит tandemные повторы в генах, экспрессирующихся преимущественно в ткани яичек. Гены AZFc-региона участвуют в контроле мейотического деления, созревании сперматид, формировании акросомы и поддержании структуры хроматина.

AZFc-регион отличается уникальной мультикопийной организацией, обеспечивающей генетическую стабильность за счёт функциональной избыточности, но одновременно повышающей риск крупных делеций вследствие неравномерной рекомбинации между гомологичными последовательностями [33]. Эта двоякость объясняет, с одной стороны, роль данного региона для поддержания фертильности, а с другой — его высокую уязвимость к патогенным перестройкам геномной архитектуры и потере значимых генетических фрагментов (делеций) [34].

AZFc-регион содержит несколько мультикопийных генных семейств, включая 4 копии DAZ, играющих важную роль в сперматогенезе. Эти гены, наряду с CDY, BPY2 и другими, образуют функциональные кластеры, где количество копий напрямую влияет на репродуктивную функцию. Особенность DAZ-генов заключается в их практически полной идентичности и необходимости для поздних стадий созревания мужских гамет. Семейство CDY (Chromodomain protein Y) кодирует хромодомен-содержащие белки и принимает прямое участие в ремоделировании хроматина; PRY (PTP-BL Related Y) ассоциирован с процессом апоптоза; TTY2 (Testis Transcript Y 2) образует специфичные транскрипты для семенников, а BPY2 (Basic Protein Y 2) — кодирует основные белки и является ключевым компонентом синаптонемного комплекса во время мейоза [34, 35].

Гены этого локуса демонстрируют тканеспецифический паттерн экспрессии с преимущественной активностью в семенниках, клетках Сертоли и герминативном эпителии. Таким образом, экспрессионный профиль всех генов региона ограничен тестикулярной тканью, достигая максимума в поддерживающих и половых клетках семенных канальцев. Ряд генов, например, такие как DAZ, экспрессируются во всех фазах созревания мужских половых клеток. Их экспрессия регулируется сложной системой транскрипционных факторов. При нарушениях структуры и функции AZFc региона развиваются различные формы пато-

логии, которые могут проявляться как олигозооспермией тяжелой степени, так и азооспермией. В некоторых случаях у пациентов сохраняется возможность получения сперматозоидов при помощи микрохирургической экстракции (micro-TESE) [36].

Комбинированная делеция AZFb+c встречается в 12–15% случаев AZF-ассоциированного мужского бесплодия. Она характеризуется неблагоприятным репродуктивным прогнозом и является одной из наиболее сложных форм генетического бесплодия с тяжелыми нарушениями сперматогенеза. Особенности такого варианта делеции являются остановка сперматогенеза на стадии первичных сперматоцитов (пахитена) и апоптоз клеток на 1-м делении мейоза. Молекулярные механизмы этой формы патологии заключаются в нарушении синапсиса хромосом, дефектах рекомбинации ДНК, aberrантной экспрессии белков синаптонемального комплекса. Эякулят характеризуется практически полной азооспермией (98%), лишь в 2% случаев обнаруживаются единичные сперматиды. Исследование ткани яичка подтвердило тяжёлое нарушение сперматогенеза: поздние стадии отсутствуют, а участки с активным сперматогенезом (фокусы) встречаются крайне редко (менее 3% канальцев) [37].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в изучении роли AZF-региона, многие механизмы развития мужского бесплодия остаются неясными. AZF-регион играет критическую роль в развитии мужской фертильности: его делеции являются одной из наиболее частых генетических причин бесплодия (рис. 1).

Проведение генетического анализа AZF региона необходимо для выявления причин мужского бесплодия, определения прогноза и выбора оптимального метода получения сперматозоидов, а также медико-генетического консультирования семьи [31, 38, 39].

Дальнейшие исследования механизмов развития мужского бесплодия должны быть сосредоточены на выявлении влияния эпигенетических факторов на экспрессию генов, участвующих в сперматогенезе, вариантов эпигенетической регуляции генов AZF-региона, в частности, роли метилирования ДНК и модификаций гистонов.

Комплексное изучение роли AZF-региона представляет собой стратегически важное направление, способное существенно оптимизировать подходы к диагностике и терапии мужского бесплодия. Учитывая ключевую роль AZF-региона в мужской фертильности, его молекулярно-генетический анализ приобретает особую значимость в клинической практике. Скрининговая оценка этих данных позволит не только расширить диагностические возможности, но и глубже понять механизмы мужского бесплодия, откроет новые перспективы для разработки таргетных методов коррекции репродуктивных нарушений при мужском бесплодии.

Авторский вклад

Галимова Э.Ф. — концепция и дизайн работы, написание статьи; Галимов К.Ш., Андриуца Н.С. — сбор данных, анализ и интерпретация данных; Галимов Ш.Н., Гилязова И.Р. — критический анализ статьи; Литвицкий П.Ф. — редактирование статьи. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все авторы.

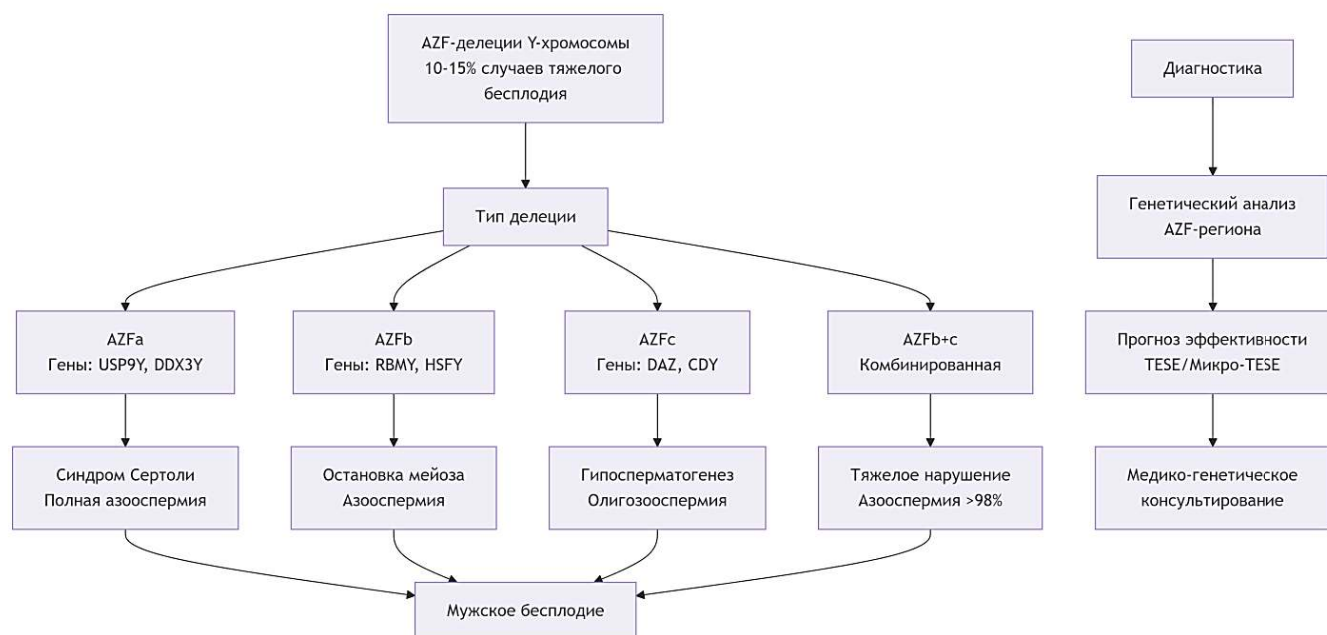


Рис. 1. Роль AZF региона Y-хромосомы в развитии мужского бесплодия.

Список литературы

- Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Jolles M., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum. Reprod. Update.* 2023; 29(2): 157–176. DOI: 10.1093/humupd/dmac035
- Божедомов В.А., Корнеев И.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е., Камарина Р.А., Николаева М.А., Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н., Епанчинцева Е.А., Павлов В.Н., Камалов А.А. Референтные показатели базового анализа эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности. *Урология.* 2023; 5: 48–56. DOI: 10.18565/urology.2023.5.48-56
- Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., et al. Male infertility. *Lancet.* 2021; 397(10271): 319–333. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO; 2021. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> Дата обращения: 12.07.2024.
- Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23(4): 371–389. DOI: 10.1093/humupd/dmx006
- Skakkebaek N.E., Lindahl-Jacobsen R., Levine H., Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M., Lidegaard Ø., Priskorn L., Holmboe S.A., Bräuner E.V., Almstrup K., Franca L.R., Znaor A., Kortenkamp A., Hart R.J., Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18(3): 139–157. DOI: 10.1038/s41574-021-00598-8
- Sciorio R., Tramontano L., Adel M., Fleming S. Decrease in Sperm Parameters in the 21st Century: Obesity, Lifestyle, or Environmental Factors? An Updated Narrative Review. *J. Pers. Med.* 2024; 14(2): 198. DOI: 10.3390/jpm14020198
- Wagner A.O., Turk A., Kunej T. Towards a Multi-Omics of Male Infertility. *World J. Mens Health.* 2023; 41(2): 272–288. DOI: 10.5534/wjmh.220186
- Dupre D.M. Insurance coverage for male infertility treatment in the United States. *Asian J. Androl.* 2016; 18: 339–341.
- Osadchuk L.V., Vasiliev G.V., Ivanov M.K., Prasolova M.A., Kleshchev M.A., Osadchuk A.V. Prevalence of AZFc Y chromosome microdeletions and association with spermatogenesis in Russian men from the general population. *Vavilovskii Zhurnal Genet. Selekcii.* 2024; 28(7): 780–791. DOI: 10.18699/vjgb-24-86
- Nurk S., Koren S., Rhie A., Rautiainen M., Bzikadze A.V., Mikheenko A., Vollger M.R., Altemose N., Uralsky L., Gershman A., Aganezov S., Hoyt S.J., Diekhans M., Logsdon G.A., Alonge M., Antonarakis S.E., Borchers M., Bouffard G.G., Brooks S.Y., Caldas G.V., Chen N.C., Cheng H., Chin C.S., Chow W., de Lima L.G., Dishuck P.C., Durbin R., Dvorkina T., Fiddes I.T., Formenti G., Fulton R.S., Functammasan A., Garrison E., Grady P.G.S., Graves-Lindsay T.A., Hall I.M., Hansen N.F., Hartley G.A., Haukness M., Howe K., Hunkapiller M.W., Jain C., Jain M., Jarvis E.D., Kerpedjiev P., Kirsche M., Kolmogorov M., Korlach J., Kremitzki M., Li H., Maduro V.V., Marschall T., McCartney A.M., McDaniel J., Miller D.E., Mullikin J.C., Myers E.W., Olson N.D., Paten B., Peluso P., Pevzner P.A., Porubsky D., Potapova T., Rogaeve E.I., Rosenfeld J.A., Salzberg S.L., Schneider V.A., Sedlazeck F.J., Shafin K., Shew C.J., Shumate A., Sims Y., Smit A.F.A., Soto D.C., Sović I., Storer J.M., Streets A., Sullivan B.A., Thibaud-Nissen F., Torrance J., Wagner J., Walenz B.P., Wenger A., Wood J.M.D., Xiao C., Yan S.M., Young A.C., Zarate S., Surti U., McCoy R.C., Dennis M.Y., Alexandrov I.A., Gerton J.L., O'Neill R.J., Timp W., Zook J.M., Schatz M.C., Eichler E.E., Miga K.H., Phillippy A.M. The complete sequence of a human genome. *Science.* 2022; 376(6588): 44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
- Lareau C.A., Yin Y., Maurer K., Sandor K.D., Daniel B., Yagnik G., Peña J., Crawford J.C., Spanjaart A.M., Gutierrez J.C., Haradhvala N.J., Riberdy J.M., Abay T., Stickels R.R., Verboon J.M., Liu V., Buquicchio F.A., Wang F., Southard J., Song R., Li W., Shrestha A., Parida L., Getz G., Maus M.V., Li S., Moore A., Roberts Z.J., Ludwig L.S., Talleur A.C., Thomas P.G., Dehghani H., Pertel T., Kundaje A., Gottschalk S., Roth T.L., Kersten M.J., Wu C.J., Majzner R.G., Satpathy A.T. Latent human herpesvirus 6 is reactivated in CAR T cells. *Nature.* 2023; 623(7987): 608–615. DOI: 10.1038/s41586-023-06704-2
- Vollger M.R., Guitart X., Dishuck P.C., Mercuri L., Harvey W.T., Gershman A., Diekhans M., Sulovari A., Munson K.M., Lewis A.P., Hoekzema K., Porubsky D., Li R., Nurk S., Koren S., Miga K.H., Phillippy A.M., Timp W., Ventura M., Eichler E.E. Segmental duplications and their variation in a complete human genome. *Science.* 2022; 376(6588): eabj6965. DOI: 10.1126/science.abj6965
- Lucotte E.A., Guðmundsdóttir V.B., Jensen J.M., Skov L., Macià M.C., Almstrup K., Schierup M.H., Helgason A., Stefansson K. Characterizing the evolution and phenotypic impact of ampliconic Y chromosome regions. *Nat. Commun.* 2023; 14(1): 3990. DOI: 10.1038/s41467-023-39644-6
- Rhie A., Nurk S., Cechova M., Hoyt S.J., Taylor D.J., Altemose N., Hook P.W., Koren S., Rautiainen M., Alexandrov I.A., Allen J., Asri M., Bzikadze A.V., Chen N.C., Chin C.S., Diekhans M., Flicek P., Formenti G., Functammasan A., Garcia Giron C., Garrison E., Gershman A., Gerton J.L., Grady P.G.S., Guarracino A., Haggerty L., Halabian R., Hansen N.F., Harris R., Hartley G.A., Harvey W.T., Haukness M., Heinz J., Hourlier T., Hubley R.M., Hunt S.E., Hwang S., Jain M., Kesharwani R.K., Lewis A.P., Li H., Logsdon G.A., Lucas J.K., Makalowski W., Markovic C., Martin F.J., McCartney A.M., McCoy R.C., McDaniel J., McNulty B.M., Medvedev P., Mikheenko A., Munson K.M., Murphy T.D., Olsen H.E., Olson N.D., Paulin L.F., Porubsky D., Potapova T., Ryabov F., Salzberg S.L., Sauria M.E.G., Sedlazeck F.J., Shafin K., Shepelev V.A., Shumate A., Storer J.M., Surapaneni L., Taravella Oill A.M., Thibaud-Nissen F., Timp W., Tomaszewicz M., Vollger M.R., Walenz B.P., Watwood A.C., Weissensteiner M.H., Wenger A.M., Wilson M.A., Zarate S., Zhu Y., Zook J.M., Eichler E.E., O'Neill R.J., Schatz M.C., Miga K.H., Makova K.D., Phillippy A.M. The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature.* 2023; 621(7978): 344–354. DOI: 10.1038/s41586-023-06457-y
- Olesen I.A., Joensen U.N., Petersen J.H., Almstrup K., Rajpert-De Meyts E., Carlsen E., McLachlan R., Juul A., Jørgensen N. Decrease in semen quality and Leydig cell function in infertile men: a longitudinal study. *Hum. Reprod.* 2018; 33(11): 1963–1974. DOI: 10.1093/humrep/dey283
- Xu Y., Pang Q. Repetitive DNA Sequences in the Human Y Chromosome and Male Infertility. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022; 10: 831338. DOI: 10.3389/fcell.2022.831338
- Mitrakas A.G., Alexiadi C.A., Gargani S., Alexiadis T., Alexopoulou S.P., Pagonopoulou O., Lambropoulou M. Chromosomal Roadblocks in Male Fertility: Mechanisms, Risk Factors and Syndromes. *Medicina (Kaunas).* 2025; 61(10): 1864. DOI: 10.3390/medicina61101864
- Wang X., Liu X., Qu M., Li H. Sertoli cell-only syndrome: advances, challenges, and perspectives in genetics and mechanisms. *Cell. Mol. Life Sci.* 2023; 80(3): 67. DOI: 10.1007/s00018-023-04723-w
- Krausz C., Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum. Genet.* 2017; 136(5): 637–655. DOI: 10.1007/s00439-017-1793-8
- Akinsal E.C., Baydilli N., Dündar M., Ekmekcioğlu O. The frequencies of Y chromosome microdeletions in infertile males. *Turk. J. Urol.* 2018; 44(5): 389–392. DOI: 10.5152/tud.2018.73669
- Ridder L.O., Berglund A., Stochholm K., Chang S., Gravholt C.H. Morbidity, mortality, and socioeconomic in Klinefelter syndrome and 47,XXX syndrome: a comparative review. *Endocr. Connect.* 2023; 12(5): e230024. DOI: 10.1530/EC-23-0024
- Pan Y., Zhang H.G., Xi Q.I., Zhang H., Wang R.X., Li L.L., Liu R.Z. Molecular microdeletion analysis of infertile men with karyotypic Y

- chromosome abnormalities. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46(1): 307–315. DOI: 10.1177/0300060517719394
24. Chabchoub I., Kdous M., Zhioua F., Gaied A., Merdassi G. Y chromosome microdeletions screening in Tunisian infertile men. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2019; 77(5): 517–523. DOI: 10.1684/abc.2019.1478
 25. Rauschendorf M.A., Zimmer J., Hanstein R., Dickemann C., Vogt P.H. Complex transcriptional control of the AZFa gene DDX3Y in human testis. *Int. J. Androl.* 2011; 34(1): 84–96. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01053.x
 26. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15(6): 369–384. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3
 27. Vogt P.H. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10(1): 81–93. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60807-3
 28. Zhang Y., Peng Y., Wang Y., Xu J., Yan H. Novel underlying genetic markers for asthenozoospermia due to abnormal spermatogenesis and reproductive organ inflammation. *Exp. Ther. Med.* 2024; 27(4): 146. DOI: 10.3892/etm.2024.12434
 29. Colaco S., Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 14. DOI: 10.1186/s12958-018-0330-5
 30. Сорокина Т.М., Соловова О.А., Черных В.Б. Современные возможности генетической диагностики мужского бесплодия. *Медицинская генетика*. 2019; 18(12): 3–15. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.3-15
 31. Lin H., Wu M., Wu W., Tsai L.C., Chen Y.Y., Hung K.H., Wu P.H., Chen T.S., Ou H.T., Cheng Y.S. Incorporating sperm DNA fragmentation index with computer-assisted semen morphokinematic parameters as a better window to male fertility. *Chin. J. Physiol.* 2022; 65(3): 143–150. DOI: 10.4103/CJP.CJP_12_22
 32. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21(1): 56–83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042
 33. Houston B.J., Riera-Escamilla A., Wyrwoll M.J., Salas-Huetos A., Xavier M.J., Nagiraj L., Friedrich C., Conrad D.F., Aston K.I., Krausz C., Tüttelmann F., O'Bryan M.K., Veltman J.A., Oud M.S. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum. Reprod. Update*. 2021; 28(1): 15–29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030
 34. Черных В.Б., Рыжкова О.П., Кузнецова И.А., Казарян М.С., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Щагина О.А., Поляков А.В. Делеции AZFc региона Y-хромосомы у российских фертильных мужчин. *Генетика*. 2022; 58(7): 838–845. DOI: 10.31857/S0016675822070049
 35. Lahoz Alonso R., Sienes Bailo P., César Márquez M.Á., Sánchez Torres J.C., Albericio Portero J.I., Sánchez Parrilla M., Suárez Broto M.Á., Rello Varas L., Izquierdo Álvarez S. AZF gene microdeletions in azoospermic-oligozoospermic males. *Med. Clin. (Barc)*. 2023; 160(4): 151–155. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.06.016
 36. Galimova E.F., Gromenko I.D., Gilyazova I.R., Gromenko D.D., Galimov K.Sh., Abdeeva G.R., Gromenko Yu.Yu., Khusnutdinova E.K., Galimov Sh.N. Exosomal MIR-449C and MIR-135A expression is associated with male infertility and efficacy of assisted reproductive technologies. *Opera Medica et Physiologica*. 2024; 11(4): 138–148. DOI: 10.24412/2500-2295-2024-4-138-148
 37. Yang Y., Ma M.Y., Xiao C.Y., Li L., Li S.W., Zhang S.Z. Massive deletion in AZFb/b+c and azoospermia with Sertoli cell only and/or maturation arrest. *Int. J. Androl.* 2008; 31(6): 573–578. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00808.x
 38. Aghazarian A., Huf W., Pflüger H., Klatte T. Standard Semen Parameters vs. Sperm Kinematics to Predict Sperm DNA Damage. *World J. Mens Health*. 2021; 39(1): 116–122. DOI: 10.5534/wjmh.190095
 39. Громенко Ю.Ю., Громенко И.Д., Галимова С.Ш. Галимова Э.Ф., Громенко Д.Д., Булыгин К.В., Шелестова О.С., Рягин С.Н., Галимов Ш.Н., Ящук А.Г. Роль и место микроРНК в патогенезе бесплодия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023; 22(6): 65–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-65-72

References

1. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Jolles M., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum. Reprod. Update*. 2023; 29(2): 157–176. DOI: 10.1093/humupd/dmac035
2. Bozhedomov V.A., Korneev I.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Kamarina R.A., Nikolaeva M.A., Galimova E.F., Galimov Sh.N., Epanchintseva E.A., Pavlov V.N., Kamalov A.A. [Reference indicators of the basic ejaculate analysis in fertile men: Russian regional features]. *Urologiya [Urology]*. 2023; (5): 48–56. DOI: 10.18565/urology.2023.5.48-56 (in Russian)
3. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397(10271): 319–333. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2
4. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6-th ed. Geneva: WHO; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> Retrieved: 12.07.2024.
5. Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23(4): 371–389. DOI: 10.1093/humupd/dmx006
6. Skakkebaek N.E., Lindahl-Jacobsen R., Levine H., Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M., Lidegaard Ø., Priskorn L., Holmboe S.A., Bräuner E.V., Almstrup K., Franca L.R., Znaor A., Kortenkamp A., Hart R.J., Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18(3): 139–157. DOI: 10.1038/s41574-021-00598-8
7. Sciorio R., Tramontano L., Adel M., Fleming S. Decrease in Sperm Parameters in the 21st Century: Obesity, Lifestyle, or Environmental Factors? An Updated Narrative Review. *J. Pers. Med.* 2024; 14(2): 198. DOI: 10.3390/jpm14020198
8. Wagner A.O., Turk A., Kunej T. Towards a Multi-Omics of Male Infertility. *World J. Mens Health*. 2023; 41(2): 272–288. DOI: 10.5534/wjmh.220186
9. Dupre D.M. Insurance coverage for male infertility treatment in the United States. *Asian J. Androl.* 2016; 18: 339–341.
10. Osadchuk L.V., Vasiliev G.V., Ivanov M.K., Prasolova M.A., Kleshchev M.A., Osadchuk A.V. Prevalence of AZFc Y chromosome microdeletions and association with spermatogenesis in Russian men from the general population. *Vavilovskii Zhurnal Genet. Seleksii*. 2024; 28(7): 780–791. DOI: 10.18699/vjgb-24-86
11. Nurk S., Koren S., Rhie A., Rautiainen M., Bizkadze A.V., Mikheenko A., Vollger M.R., Altemose N., Uralsky L., Gershman A., Aganezov S., Hoyt S.J., Diekhans M., Logsdon G.A., Alonge M., Antonarakis S.E., Borchers M., Bouffard G.G., Brooks S.Y., Caldas G.V., Chen N.C., Cheng H., Chin C.S., Chow W., de Lima L.G., Dishuck P.C., Durbin R., Dvorkina T., Fiddes I.T., Formenti G., Fulton R.S., Fungtammasan A., Garrison E., Grady P.G.S., Graves-Lindsay T.A., Hall I.M., Hansen N.F., Hartley G.A., Haukness M., Howe K., Hunkapiller M.W., Jain C., Jain M., Jarvis E.D., Kerpedjiev P., Kirsche M., Kolmogorov M., Korlach J., Kremitzki M., Li H., Maduro V.V., Marshall T., McCartney A.M., McDaniel J., Miller D.E., Mullikin J.C., Myers E.W., Olson N.D., Paten B., Peluso P., Pevzner P.A., Porubsky D., Potapova T., Rogaev E.I., Rosenfeld J.A., Salzberg

- S.L., Schneider V.A., Sedlazeck F.J., Shafin K., Shew C.J., Shumate A., Sims Y., Smit A.F.A., Soto D.C., Sović I., Storer J.M., Streets A., Sullivan B.A., Thibaud-Nissen F., Torrance J., Wagner J., Walenz B.P., Wenger A., Wood J.M.D., Xiao C., Yan S.M., Young A.C., Zarate S., Surti U., McCoy R.C., Dennis M.Y., Alexandrov I.A., Gerton J.L., O'Neill R.J., Timp W., Zook J.M., Schatz M.C., Eichler E.E., Miga K.H., Phillippy A.M. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022; 376(6588): 44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
12. Lareau C.A., Yin Y., Maurer K., Sandor K.D., Daniel B., Yagnik G., Peña J., Crawford J.C., Spanjaart A.M., Gutierrez J.C., Haradhvala N.J., Riberdy J.M., Abay T., Stickels R.R., Verboon J.M., Liu V., Buquicchio F.A., Wang F., Southard J., Song R., Li W., Shrestha A., Parida L., Getz G., Maus M.V., Li S., Moore A., Roberts Z.J., Ludwig L.S., Talleur A.C., Thomas P.G., Dehghani H., Pertel T., Kundaje A., Gottschalk S., Roth T.L., Kersten M.J., Wu C.J., Majzner R.G., Satpathy A.T. Latent human herpesvirus 6 is reactivated in CAR T cells. *Nature*. 2023; 623(7987): 608–615. DOI: 10.1038/s41586-023-06704-2
13. Vollger M.R., Guitart X., Dishuck P.C., Mercuri L., Harvey W.T., Gershman A., Diekhans M., Sulovari A., Munson K.M., Lewis A.P., Hoekzema K., Porubsky D., Li R., Nurk S., Koren S., Miga K.H., Phillippy A.M., Timp W., Ventura M., Eichler E.E. Segmental duplications and their variation in a complete human genome. *Science*. 2022; 376(6588): eabj6965. DOI: 10.1126/science.abj6965
14. Lucotte E.A., Guðmundsdóttir V.B., Jensen J.M., Skov L., Macià M.C., Almstrup K., Schierup M.H., Helgason A., Stefansson K. Characterizing the evolution and phenotypic impact of ampliconic Y chromosome regions. *Nat. Commun.* 2023; 14(1): 3990. DOI: 10.1038/s41467-023-39644-6
15. Rhie A., Nurk S., Cechova M., Hoyt S.J., Taylor D.J., Altemose N., Hook P.W., Koren S., Rautiainen M., Alexandrov I.A., Allen J., Asri M., Bzikadze A.V., Chen N.C., Chin C.S., Diekhans M., Flicek P., Formenti G., Fungtammasan A., Garcia Giron C., Garrison E., Gershman A., Gerton J.L., Grady P.G.S., Guarracino A., Haggerty L., Halabian R., Hansen N.F., Harris .R, Hartley G.A., Harvey W.T., Haukness M., Heinz J., Hourlier T., Hubley R.M., Hunt S.E., Hwang S., Jain M., Kesharwani R.K., Lewis A.P., Li H., Logsdon G.A., Lucas J.K., Makalowski W., Markovic C., Martin F.J., Mc Cartney A.M., McCoy R.C., McDaniel J., McNulty B.M., Medvedev P., Mikheenko A., Munson K.M., Murphy T.D., Olsen H.E., Olson N.D., Paulin L.F., Porubsky D., Potapova T., Ryabov F., Salzberg S.L., Sauria M.E.G., Sedlazeck F.J., Shafin K., Shepelev V.A., Shumate A., Storer J.M., Surapaneni L., Taravella Oill A.M., Thibaud-Nissen F., Timp W., Tomaszewicz M., Vollger M.R., Walenz B.P., Watwood A.C., Weissensteiner M.H., Wenger A.M., Wilson M.A., Zarate S., Zhu Y., Zook J.M., Eichler E.E., O'Neill R.J., Schatz M.C., Miga K.H., Makova K.D., Phillippy A.M. The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature*. 2023; 621(7978): 344–354. DOI: 10.1038/s41586-023-06457-y
16. Olesen I.A., Joensen U.N., Petersen J.H., Almstrup K., Rajpert-De Meyts E., Carlsen E., McLachlan R., Juul A., Jørgensen N. Decrease in semen quality and Leydig cell function in infertile men: a longitudinal study. *Hum. Reprod.* 2018; 33(11): 1963–1974. DOI: 10.1093/humrep/dey283
17. Xu Y., Pang Q. Repetitive DNA Sequences in the Human Y Chromosome and Male Infertility. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022; 10: 831338. DOI: 10.3389/fcell.2022.831338
18. Mitras A.G., Alexiadi C.A., Gargani S., Alexiadis T., Alexopoulou S.P., Pagonopoulou O., Lambropoulou M. Chromosomal Roadblocks in Male Fertility: Mechanisms, Risk Factors and Syndromes. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61(10): 1864. DOI: 10.3390/medicina61101864
19. Wang X., Liu X., Qu M., Li H. Sertoli cell-only syndrome: advances, challenges, and perspectives in genetics and mechanisms. *Cell. Mol. Life Sci.* 2023; 80(3): 67. DOI: 10.1007/s00018-023-04723-w
20. Krausz C., Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum. Genet.* 2017; 136(5): 637–655. DOI: 10.1007/s00439-017-1793-8
21. Akınsal E.C., Baydilli N., Dündar M., Ekmekçioğlu O. The frequencies of Y chromosome microdeletions in infertile males. *Turk. J. Urol.* 2018; 44(5): 389–392. DOI: 10.5152/tud.2018.73669
22. Ridder L.O., Berglund A., Stochholm K., Chang S., Gravholt C.H. Morbidity, mortality, and socioeconomic in Klinefelter syndrome and 47,XXY syndrome: a comparative review. *Endocr. Connect.* 2023; 12(5): e230024. DOI: 10.1530/EC-23-0024
23. Pan Y., Zhang H.G., Xi Q.I., Zhang H., Wang R.X., Li L.L., Liu R.Z. Molecular microdeletion analysis of infertile men with karyotypic Y chromosome abnormalities. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46(1): 307–315. DOI: 10.1177/0300060517719394
24. Chabchoub I., Kdous M., Zhioua F., Gaied A., Merdassi G. Y chromosome microdeletions screening in Tunisian infertile men. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2019; 77(5): 517–523. DOI: 10.1684/abc.2019.1478
25. Rauschendorf M.A., Zimmer J., Hanstein R., Dickemann C., Vogt P.H. Complex transcriptional control of the AZFa gene DDX3Y in human testis. *Int. J. Androl.* 2011; 34(1): 84–96. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01053.x
26. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15(6): 369–384. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3
27. Vogt P.H. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10(1): 81–93. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60807-3
28. Zhang Y., Peng Y., Wang Y., Xu J., Yan H. Novel underlying genetic markers for asthenozoospermia due to abnormal spermatogenesis and reproductive organ inflammation. *Exp. Ther. Med.* 2024; 27(4): 146. DOI: 10.3892/etm.2024.12434
29. Colaco S., Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 14. DOI: 10.1186/s12958-018-0330-5
30. Sorokina T.M., Solovova O.A., Chernykh V.B. [Modern possibilities of genetic diagnosis of male infertility]. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2019; 18(12): 3–15. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.3-15 (in Russian)
31. Lin H., Wu M., Wu W., Tsai L.C., Chen Y.Y., Hung K.H., Wu P.H., Chen T.S., Ou H.T., Cheng Y.S. Incorporating sperm DNA fragmentation index with computer-assisted semen morphokinematic parameters as a better window to male fertility. *Chin. J. Physiol.* 2022; 65(3): 143–150. DOI: 10.4103/CJP.CJP_12_22
32. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21(1): 56–83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042
33. Houston B.J., Riera-Escamilla A., Wyrwoll M.J., Salas-Huetos A., Xavier M.J., Nagirnaja L., Friedrich C., Conrad D.F., Aston K.I., Krausz C., Tüttelmann F., O'Bryan M.K., Veltman J.A., Oud M.S. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum. Reprod. Update*. 2021; 28(1): 15–29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030
34. Chernykh V.B., Ryzhkova O.P., Kuznetsova I.A., Kazaryan M.S., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Shchagina O.A., Polyakov A.V. [Deletions of the AZFc region of the Y chromosome in Russian fertile men]. *Genetika [Genetics]*. 838–845. DOI: 10.31857/S0016675822070049 (in Russian)
35. Lahoz Alonso R., Sienes Bailo P., César Márquez M.Á., Sánchez Torres J.C., Albericio Portero J.I., Sánchez Parrilla M., Suárez Broto M.Á., Rello Varas L., Izquierdo Álvarez S. AZF gene microdeletions in azoospermic-oligozoospermic males. *Med. Clin. (Barc)*. 2023; 160(4): 151–155. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.06.016
36. Galimova E.F., Gromenko I.D., Gilyazova I.R., Gromenko D.D., Galimov K.Sh., Abdeeva G.R., Gromenko Yu.Yu., Khusnutdinova E.K., Galimov Sh.N. Exosomal MIR-449C and MIR-135A expression is associated with male infertility and efficacy of assisted reproductive technologies. *Opera*

-
- Medica et Physiologica*. 2024; 11(4): 138–148. DOI: 10.24412/2500-2295-2024-4-138-148
37. Yang Y., Ma M.Y., Xiao C.Y., Li L., Li S.W., Zhang S.Z. Massive deletion in AZFb/b+c and azoospermia with Sertoli cell only and/or maturation arrest. *Int. J. Androl*. 2008; 31(6): 573–578. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00808.x
38. Aghazarian A., Huf W., Pflüger H., Klatte T. Standard Semen Parameters vs. Sperm Kinematics to Predict Sperm DNA Damage. *World J. Mens Health*. 2021; 39(1): 116–122. DOI: 10.5534/wjmh.190095
39. Gromenko Yu.Yu., Gromenko I.D., Galimova S.Sh., Galimova E.F., Gromenko D.D., Bulygin K.V., Shelestova O.S., Ryagin S.N., Galimov Sh.N., Yashchuk A.G. [The role and place of microRNA in the pathogenesis of infertility]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2023; 22(6): 65–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-65-72 (in Russian)

Сведения об авторах:

Галимов Камиль Шамилевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>

Литвицкий Петр Францевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Гилязова Ирина Ришатовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский научный центр Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>

Андриуца Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0001-5425-7707>

Галимов Шамиль Нариманович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой биологической химии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

Галимова Эльмира Фанисовна — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>