DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-27-35

Анеуплодия в сперматозоидах у фертильных мужчин и пациентов с нарушением репродукции

А.О. Седова, А.И. Мартемьянова, В.Б. Черных

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

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

В статье рассматриваются современные данные по анеуплоидии в сперматозоидах у здоровых (фертильных) мужчин и пациентов с нарушением репродуктивной функции. Обсуждаются механизмы возникновения анеуплоидии в половых клетках и факторы, влияющие на ее уровень, связь с аномалиями кариотипа, нарушениями сперматогенеза, мейоза и снижением показателей сперматозоидов, а также влияние анеуплоидии в мужских гаметах на фертильность мужчин, развитие эмбриона и вынашивание беременности.

Ключевые слова: анеуплоидия, половые клетки, сперматогенез, сперматозоиды, мейоз, мужское бесплодие, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), фертильность

Для цитирования: Седова А.О., Мартемьянова А.И., Черных В.Б. Анеуплодия в сперматозоидах у фертильных мужчин и пациентов с нарушением репродукции. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(4):27–35. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-27-35.

Aneuploidy in sperm of fertile men and patients with impaired fertility

A.O. Sedova, A.I. Martemyanova, V.B. Chernykh

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

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

The review presents generalized current data on sperm aneuploidy in healthy (fertile) men and infertile male patients with a normal karyotype and with chromosomal abnormalities. The mechanisms of aneuploidy in germ cells, factors affecting of its level, the relationship with defects of spermatogenesis, meiosis, decreased sperm parameters, as well as the effect of sperm aneuploidy on male fertility, embryo development and gestation are discussed.

Key words: aneuploidy, germ cells, spermatogenesis, spermatozoa, meiosis, male infertility, fluorescent hybridization *in situ* (FISH), fertility

For citation: Sedova A.O., Martemyanova A.I., Chernykh V.B. Aneuploidy in sperm of fertile men and patients with impaired fertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(4):27–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-27-35.

Введение

В настоящее время не менее 15 % супружеских пар сталкиваются с проблемой деторождения [1]. Одной из причин бесплодия в браке и основной причиной ранних репродуктивных потерь и невынашивания беременности является анеуплоидия у эмбриона [1]. Несбалансированные хромосомные аномалии обнаруживают у 50–60 % абортусов и значительно реже (0,5–0,7 %) – у новорожденных [2]. Встречаемость хромосомных аномалий в гаметах в значительной мере определяет частоту анеуплоидии в эмбрионах. Поскольку во многих случаях бесплодия и привычного невынашивания беременности причинами являются хромосомные аберрации эмбриона/плода, оценка частоты анеуплоидии у эмбрионов и в сперматозоидах имеет не только важное научное, но и клиническое значение [2].

Виды анеуплоидий

Анеуплоидия – хромосомная аномалия, характеризующаяся изменением количества хромосом, не кратным гаплоидному ($n = 23$), и являющаяся основной причиной самопроизвольных потерь беременности и нарушений физического, психомоторного и умственного развития, когнитивных способностей. Ее обнаруживают в 50–70 % случаев потерь беременности, преимущественно в 1-м триместре [3–7]. Однако среди всех клинически распознанных беременностей анеуплоидными являются лишь 5–7 % [3, 8]. В значительной мере это обусловлено тем, что большинство эмбрионов с анеуплоидией элиминируется на ранних стадиях развития, до момента установления клинически распознанной беременности. Поэтому вероятная частота анеуплоидии у зигот может быть косвенно оценена путем анализа анеуплоидии в зрелых половых клетках (ПК) – гаметах [8].

Большинство анеуплоидий несовместимы с живорождением. Трисомия по хромосомам 13, 18, 21, а также анеуплоидия по половым хромосомам – гоносомам (X и Y) – характеризуются возможным сохранением жизнеспособности эмбриона, однако следует отметить, что многие из данных аутосомных анеуплоидий и моносомии X приводят к самопроизвольному прерыванию беременности на ранних сроках [7]. Установлено, что основной негенетический фактор риска возникновения анеуплоидии – это материнский возраст [9, 10]. Родительское происхождение анеуплоидий может быть определено с помощью молекулярно-генетического исследования. Показано, что большинство аутосомных анеуплоидий, идентифицируемых у эмбриона/плода на ранней стадии развития, имеют материнское происхождение [9]. Однако вклад в анеуплоидию по половым хромосомам со стороны мужских гамет выше и в зависимости от варианта анеуплоидии составляет от 50 до 100 % случаев численных хромосомных аномалий [4]. Так, около 50 % случаев синдрома Клайнфельтера (кариотип 47, XXY), большинство случаев немозаичной моносомии X и 100 % случаев немозаичной дисомии Y (кариотип 47, XYY) вызваны нерасхождением половых хромосом в мужском мейозе. Это факт имеет высокую клиническую актуальность, поскольку анеуплоидии по половым хромосомам, как правило, жизнеспособны и встречаются чаще, чем аутосомные анеуплоидии, как при самопроизвольных абортах, так и среди новорожденных [8]. При самопроизвольно прервавшихся беременностях наиболее частой из анеуплоидий по гоносомам является моносомия X, которая составляет 15–16 % от всех хромосомных аномалий, обнаруживаемых в абортивном материале. Регулярная (немозаичная) форма моносомии X в 70–90 % случаев имеет отцовское происхождение (потеря отцовской половой хромосомы) [11]. В отличие от них трисомии по аутосомам и трисомия X-хромосомы имеют преимущественно материнское происхождение (70–100 %) [9].

Механизмы формирования анеуплоидии в гаметах

Существуют 2 основных механизма формирования анеуплоидий. Они связаны с ошибками мейотической сегрегации – нерасхождением хромосом и анафазным отставанием хромосом. Нерасхождение хромосом или хроматид в гаметогенезе приводит к образованию нуллисомных (содержащих 22 хромосомы) и дисомных (содержащих 24 хромосомы) гамет, тогда как при анафазном отставании происходит образование только нуллисомных гамет. Причиной возникновения анеуплоидии в гаметах может быть неэффективная работа контрольных точек мейоза [12]. Основным механизмом, приводящим к анеуплоидии в сперматозоидах человека, считается нерасхождение хромосом (рис. 1) [13].

Нерасхождение хромосом принято подразделять на первичное и вторичное. При первичном нерасхождении обе гомологичные хромосомы перемещаются к одному полюсу в мейозе I (MI), при вторичном – к одному полюсу перемещаются обе сестринские хроматиды в мейозе II (MII). Также возможно преждевременное разделение сестринских хроматид при мейозе I или II, что может привести к неправильной сегрегации хромосом или хроматид на одном и том же полюсе (см. рис. 1). В этих случаях часть гамет будет содержать нормальный – гаплоидный – набор хромосом ($n = 23$), а другие гаметы будут нуллисомными или дисомными [7]. Для правильной сегрегации хромосом важны нормальная конъюгация и образование синапсиса между гомологичными хромосомами, а также рекомбинация между гомологичными участками хромосом. Показано, что снижение частоты рекомбинации или ее отсутствие приводит к нарушению сперматогенеза (снижению количества сперматозоидов в эякуляте) и повышению частоты анеуплоидии в гаметах [14].

Анеуплоидию в сперматозоидах оценивают с помощью молекулярно-цитогенетического метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [15]. Показано, что частота анеуплоидии в сперматоцитах I порядка (14 %) сходна с таковой, наблюдаемой в ооцитах II порядка (ооцитах II) у молодых женщин (13–19 %) [2, 16, 17]. Эти данные свидетельствуют о том, что различия между отцовским и материнским вкладом в анеуплоидию плода связаны не с различиями в ошибках сегрегации хромосом (хроматид), а, вероятно, с более эффективным функционированием контрольных точек (checkpoints) в сперматогенезе, чем в оогенезе [18]. Доказано, что ошибки синапсиса гомологичных хромосом и мейотической рекомбинации не только вызывают аномальную сегрегацию хромосом, но также приводят к блоку (аресту) мейоза. Частичный блок мейоза у мужчин вызывает снижение продукции сперматозоидов –

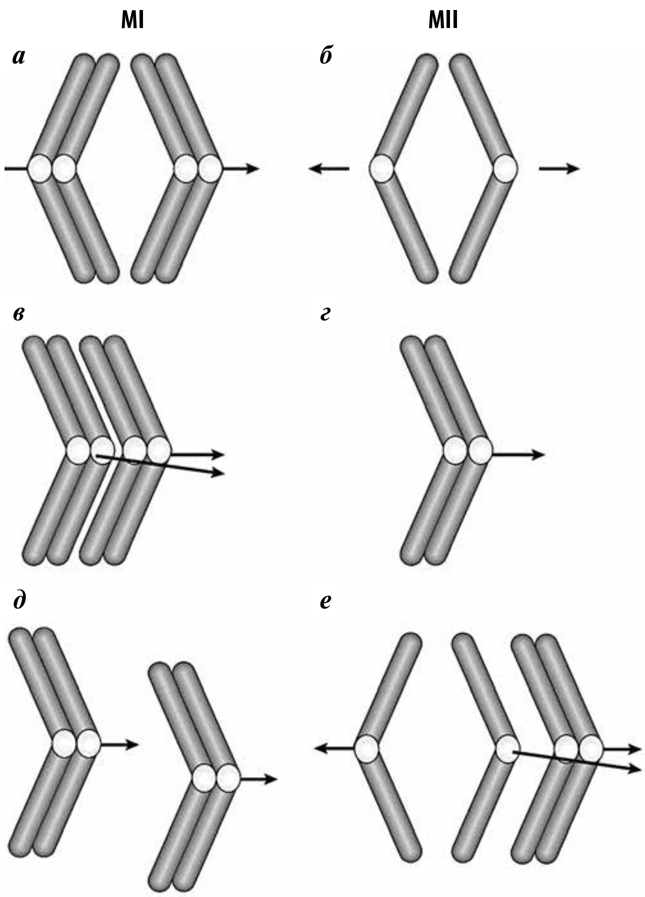

Рис. 1. *Схема возникновения анеуплоидии в результате мейотического нерасхождения хромосом и нерасхождения сестринских хроматид [3]: а – нормальное (правильное) расхождение хромосом при мейозе I; б – нормальное (правильное) расхождение хромосом (хроматид) при мейозе II; в, г – «истинное» нерасхождение хромосом; д – ахиазматическое нерасхождение хромосом; е – преждевременное расхождение сестринских хроматид. MI – 1-е мейотическое деление, MII – 2-е мейотическое деление*

Fig. 1. *Diagram of aneuploidy formation as a result of meiotic chromosome nondisjunction and nondisjunction of sister chromatids [3]: a – normal (correct) chromosome disjunction in meiosis I; б – normal (correct) chromosome (chromatid) disjunction in meiosis II; в, г – "true" chromosome nondisjunction; д – achiasmatic chromosome nondisjunction; е – premature disjunction of sister chromatids. MI – 1st meiotic division, MII – 2nd meiotic division*

олигозооспермию, в то время как полный блок мейоза, как правило отмечаемый на допахитенных стадиях (стадии прелептотены, лептотены и зиготены) профазы I, приводит к необструктивной форме азооспермии [2].

В сперматоцитах в профазе I мейоза в хромосомах 21, 22, X и Y обычно формируется только 1 сайт рекомбинации, тогда как в остальных хромосомах возникает 2 или более сайта рекомбинации. Этот факт предполагает, что хромосомы, обладающие 1 сайтом рекомбинации, наиболее подвержены образованию ахиазматических бивалентов, а следовательно, имеют более высокий риск нерасхождения по сравнению с хромосомами с несколькими сайтами рекомбинации [19]. Этот вывод подтверждается большинством FISH-исследований сперматозоидов, которые выявили повышенные уровни анеуплоидии сперматозоидов по хромосомам 21, 22, X и Y как у фертильных мужчин, так и у мужчин с бесплодием [8, 20, 21].

В ходе мейоза, помимо нарушения рекомбинации, могут возникать дефекты формирования синаптотемного комплекса, частота которых у пациентов с бесплодием выше по сравнению с фертильными мужчинами [22, 23]. Это свидетельствует о том, что у мужчин с нарушением фертильности снижена частота мейотической рекомбинации, что может приводить к повышению анеуплоидии в сперматозоидах и эмбрионах [2].

В отличие от 1-го мейотического деления в оогенезе, в ходе которого ПК не подвергаются строгому действию механизмов контроля генетических повреждений клетки, в мейозе в сперматогенных клетках действуют механизмы контрольных, или сверочных, точек клеточного деления – checkpoints, которые приводят к элиминации аномальных клеток, в том числе и анеуплоидных [24]. Так, в сперматогенезе у млекопитающих животных и у человека отмечают 3–4 пика дегенерации дифференцирующихся ПК: на ранних стадиях развития сперматогониальных клеток, в ходе мейотического деления сперматоцитов I порядка, в ходе спермиогенеза на этапе конденсации хроматина, иногда – на стадии поздних сперматид. Этим пикам соответствует действие механизмов 4 основных сверочных точек в сперматогенезе [25]. Их функционирование приводит к блоку митотического или мейотического деления незрелых мужских ПК и запуску программы апоптотической гибели сперматогенных клеток по p53-зависимому пути. Таким образом осуществляется прегаметический негативный отбор ПК с дефектами синапсиса/десинапсиса хромосом и хромосомными аномалиями. В работе E. Kovanci и соавт. показано, что количество незрелых ПК в 1,5–4 раза превышает количество зрелых ПК (сперматозоидов) с вариантами анеуплоидии по половым хромосомам и хромосоме 17, что подтверждает действие механизмов сверочных точек в сперматогенезе у человека [26]. Следует отметить, что работа механизмов сверочных точек относительно эффективна, но все же несовершенна, поскольку некоторые ПК с хромосомными аномалиями достигают в своем развитии стадии сперматозоидов.

Частота анеуплоидии в сперматозоидах у фертильных мужчин и у мужчин с бесплодием, имеющих нормальный мужской кариотип (46,XY)

Согласно данным литературы, у фертильных мужчин частота анеуплоидных сперматозоидов составляет 3–5 % (в среднем – 2,5 %) [27]. Средняя частота дисомии для каждой из аутосом варьирует в пределах 0,1–0,2 % [20], при этом дисомия по половым хромосомам и диплоидия являются самыми распространенными вариантами хромосомного дисбаланса и встречаются с частотой 0,2 % для каждой половой хромосомы [28].

C. Templado и соавт. провели исследование анеуплоидии в сперматозоидах у 388 здоровых мужчин в возрасте 18–80 лет. В работе были определены частоты дисомии по 18 хромосомам (16 аутосомам и половым хромосомам – X и Y). Средняя частота дисомии по аутосомам составила 0,1 % – в диапазоне от 0,03 % (хромосома 8) до 0,47 % (хромосома 22). Также отмечалось нерасхождение хромосомы 21 (0,17 %) и гоносом (0,27 %), что в 2–3 раза выше по сравнению с другими хромосомами [8].

Вклад анеуплоидии со стороны мужских и женских гамет различен. Результаты молекулярно-генетического исследования свидетельствуют, что в большинстве случаев аутосомные трисомии являются результатом участия в оплодотворении ооцитов с аутосомной дисомией, тогда как анеуплоидии по половым хромосомам чаще имеют отцовское происхождение, т.е. возникают в сперматогенных клетках [29]. Установлено, что возраст отца не имеет четкой корреляции с частотой возникновения анеуплоидий по аутосомам, но, возможно, существует зависимость между возрастом отца и частотой XY-дисомии в сперматозоидах [30].

Анеуплоидия в сперматозоидах у мужчин с патозооспермией и нормальным мужским кариотипом (46,XY)

Пациенты с нарушением репродуктивной функции имеют более высокий уровень анеуплоидии в сперматозоидах – в среднем в 3 раза выше по сравнению с фертильными мужчинами, при этом частота анеуплоидий пропорциональна выраженности мужского фактора бесплодия – тяжести нарушения сперматогенеза (патозооспермии) [8]. В ранее проведенных исследованиях отмечена повышенная частота анеуплоидии по хромосомам 1, 9 и 16. На основании полученных результатов было сделано предположение о наличии предрасположенности к мейотическому нерасхождению, помимо хромосом G-группы, у половых хромосом, а также хромосом 1, 9 и 16, поскольку последние характеризуются более крупным блоком прицентромерного гетерохроматина [31].

Некоторые факторы, такие как поздний репродуктивный и пожилой возраст, проведение химиотерапии для лечения злокачественных новообразований и некоторых других заболеваний, а также негативные факторы окружающей среды (профессиональные вредности, нездоровый образ жизни мужчины), повышают риск возникновения анеуплоидии в сперматозоидах [27].

Многие исследования указывают на наличие взаимосвязи повышенного уровня анеуплоидии ПК с нарушенной фертильностью и различными формами патозооспермии [32]. Так, среди параметров спермограммы, которые связаны с повышенным уровнем анеуплоидии в мужских гаметах, многие авторы отмечают снижение концентрации и общего количества сперматозоидов в эякуляте – олигозооспермию, особенно ее тяжелую форму [33].

Некоторые исследователи утверждают, что между сниженной подвижностью сперматозоидов (астенозооспермией) и повышенным уровнем анеуплоидий также имеется слабовыраженная прямая зависимость [34, 35]. Что касается морфологии мужских гамет, у пациентов с полиморфной (неспецифической) тератозооспермией большинство исследований демонстрируют 2–3-кратное увеличение уровня анеуплоидии, при этом частота дисомии по половым хромосомам повышена в 2–4 раза [36–38]. Однако некоторые исследователи [39] не обнаружили значимой зависимости между количеством морфологически аномальных сперматозоидов и анеуплоидией, в том числе при обследовании группы из 17 пациентов с тотальной тератозооспермией [8]. Очевидно, что при этом имеет значение не только общее количество (%) атипичных сперматозоидов, но и форма(ы) морфологических аномалий сперматозоидов. Многие исследователи указывают на повышенную частоту анеуплоидии в сперматозоидах с атипичными головками. Частота структурных хромосомных аберраций в сперматозоидах с аномальной морфологией головки в 4 раза выше, чем у мужчин с нормальной морфологией гамет [2]. Предположение, что у пациентов с тератозооспермией уровень анеуплоидии значительно выше референсных показателей, подтверждено несколькими авторами с использованием многоцветного анализа FISH. Так, частота дисомии по хромосоме 18 примерно в 8 раз выше по сравнению с контрольной группой пациентов (0,72 % против 0,09 %). У пациентов с тератозооспермией выявлено значительное увеличение частоты дисомии по половым хромосомам, при этом некоторые морфологические нарушения мужских гамет могут быть более выраженно связаны с анеуплоидией, особенно те, которые связаны с головкой сперматозоида [40].

Выявлена положительная корреляция между повышенной (в среднем в 3 раза по сравнению с мужчинами с нормозооспермией и фертильными мужчинами) частотой анеуплоидий по хромосомам 13, 18 и 21 и олигоастенотератозооспермией. [34]. У пациентов с олигоастенотератозооспермией повышенный уровень анеуплоидии в значительной мере обусловлен повышенным количеством (долей) сперматозоидов с анеуплоидией по половым хромосомам. У них обнаруживают более высокую частоту дисомии по гоносомам, в основном дисомии XY, которая примерно в 8 раз выше (0,8 %), чем у фертильных мужчин и мужчин с нормозооспермией (0,1 %). У мужчин с такой тяжелой формой тератозооспермии, как макроцефалия головки сперматозоида (встречающейся у 1 % мужчин с бесплодием), отмечают высокий уровень анеуплоидии (в 10–30 раз выше по сравнению с контролем). При этом у 20–40 % пациентов в атипичных сперматозоидах обнаруживают диплоидию, триплоидию и тетраплоидию [38, 41, 42].

У пациентов с глобозооспермией (редкой мономорфной формой тератозооспермии, которая характеризуется отсутствием акросомы и диагностируется у 1 % мужчин с бесплодием) умеренно повышено количество дисомных гамет, при этом анеуплоидия по половым хромосомам в 2–3 раза выше, чем у фертильных мужчин [43]. Однако другие авторы сообщают о более выраженном повышении (в 8–10 раз) у этих пациентов общего количества дисомных гамет [8, 38, 44].

Анеуплоидия в сперматозоидах у мужчин с аномалиями кариотипа и структурными аномалиями половых хромосом

Фертильность не всегда тождественна нормозооспермии и наоборот. Диагноз «бесплодие» и наличие патозооспермии, в частности нетяжелых ее форм (нетяжелой олигозооспермии, астено-/тератозооспермии), не означает обязательности нарушения репродуктивной функции и мужского бесплодия. Однако следует учитывать, что частота генетических нарушений мужской фертильности коррелирует с тяжестью патозооспермии. Мужчины с нарушением фертильности (с аномалиями формирования пола и полового развития, с бесплодием или невынашиванием беременности в браке) во многих случаях имеют сниженную концентрацию и/или количество сперматозоидов в эякуляте (олигозооспермию) или их отсутствие (азооспермию), и значительная часть таких случаев связана с генетическими причинами – аномалиями кариотипа или мутациями в генах, контролирующих сперматогенез. У мужчин с азооспермией и олигозооспермией численные и структурные гоносомные аномалии (кариотип XXY при синдроме Клайнфельтера и перестройки Y-хромосомы) и аутосомные сбалансированные аномалии (реципрокные и ро-бертсоновские транслокации) идентифицированы в 3–13 % случаев [30].

Мужчины, имеющие аномальный кариотип, более подвержены нарушению сперматогенеза и дефектам мейоза и, следовательно, биологически предрасположены к образованию анеуплоидных сперматозоидов [45]. В результате этого возрастает риск ранних репродуктивных потерь, в том числе преклинических потерь беременности, анэмбрионии, замерших беременностей и спонтанных абортов, рождения детей с хромосомными аномалиями [27].

Анеуплоидия в сперматозоидах у мужчин с численными аномалиями хромосом

Синдром Клайнфельтера является одной из наиболее распространенных генетических причин мужского бесплодия и первичной тестикулярной недостаточности. В 85–87 % случаев у пациентов с данным синдромом обнаруживают кариотип 47,XXY, что обусловлено наличием дополнительной хромосомы X, которая может иметь отцовское или материнское происхождение [30]. Дополнительная отцовская хромосома обусловлена XY-дисомией в сперматозоиде, возникшей из-за отсутствия рекомбинации половых хромосом в ходе мейотического деления и X-Y-нерасхождения [4]. Для пациентов с полной (немозаичной или регулярной) формой синдрома Клайнфельтера характерна азооспермия. Мозаичная форма синдрома с наличием клона клеток нормального мужского кариотипа (46,XY) характеризуется более мягкими фонетическими проявлениями, у пациентов с мозаицизмом XY/XXY нарушения сперматогенеза могут быть менее выражены, у таких пациентов чаще встречается олигозооспермия, чем азооспермия, в том числе могут быть нетяжелые формы олигозооспермии [46, 47]. Синдром Клайнфельтера диагностируют у 4–6 % всех мужчин с бесплодием; при азооспермии и олигозооспермии данный синдром встречается в 11–14 % и 0,7 % случаев соответственно [48].

Синдром дисомии Y представляет собой другой тип анеуплоидии по гоносомам, самым распространенным вариантом которого является регулярная дисомия Y-хромосомы (кариотип 47,XYY), встречающаяся у мужчин с частотой 1:1000 [30]. Зачастую мужчин с дисомией по Y-хромосоме выявляют в связи с рождением в семье ребенка с синдромом Дауна или другими анеуплоидиями [30]. Причиной возникновения дисомии Y в большинстве случаев является нерасхождение хромосом Y в мейозе II (84 %) у отца, а также при постзиготических митотических ошибках (16 % случаев дисомии) [49].

У пациентов с дисомией Y-хромосомы показатели спермограммы могут варьировать от нормозооспермии до азооспермии. Снижение продукции сперматозоидов обусловлено остановкой сперматогенеза в большинстве YY-дисомных ПК в связи с аномальной конъюгацией хромосом во время мейоза [50].

Теоретически частота анеуплоидий в сперматозоидах мужчин с кариотипом 47,XXY/47,XYY при отсутствии мозаицизма должна быть 50 %, но, тем не менее, исследования сообщают о значительно более низком уровне анеуплоидии (1–25 %), однако при этом снижается общее количество сперматозоидов [51, 52]. Как было сказано выше, в сперматогенезе существуют контрольные точки, приводящие к элиминации части гамет с аномальным кариотипом. Следует также учитывать, что, помимо прегаметического отбора анеуплодных ПК, у пациентов с дисомией Y, имеющих выраженную патозооспермию, могут быть другие причины бесплодия или негативные факторы, нарушающие фертильность, в том числе такие, которые не удается выявить при комплексном репродуктологическом исследовании.

Анеуплоидия в сперматозоидах у мужчин – носителей структурных аномалий хромосом

Около 2 % мужчин с бесплодием являются носителями структурных хромосомных аномалий [53–55]. Наиболее частыми структурными вариантами являются робертсоновские транслокации (0,7–0,9 %) [53, 55], реципрокные транслокации (0,6 %) и инверсии (0,2 %) [53].

Как правило, сбалансированные хромосомные аномалии у мужчин обнаруживают случайно, при цитогенетическом обследовании по поводу повторных выкидышей у супруги, рождения ребенка с хромосомными аномалиями или первичного бесплодия [55, 56]. Носители этих хромосомных перестроек фенотипически нормальны (здоровы), но имеют высокий или повышенный риск нарушения фертильности из-за образования анеуплоидных гамет [55–57].

Реципрокные транслокации – это аберрации, при которых происходит взаимный обмен участками негомологичных хромосом без изменения количества генетического материала (вариации числа копий – CNV). Среди мужчин с бесплодием сбалансированные реципрокные транслокации обнаруживают примерно в 10 раз чаще, чем в общей популяции [58]. Частота несбалансированных гамет у носителей сбалансированных реципрокных транслокаций составляет от 29 до 81 % [52], в среднем – 50 % [59].

Робертсоновские транслокации негативно влияют на репродуктивную функцию мужчин, существенно ухудшая показатели сперматогенеза, нарушая мейотическую сегрегацию хромосом, приводят к увеличению риска аномальной сегрегации хромосом, в результате которой образуются несбалансированные гаметы. Большое их количество обусловливает повышенный риск невынашивания плода при беременности и врожденные пороки развития, умственную отсталость [60]. Робертсоновские транслокации образуются в результате соединения 2 акроцентрических хромосом. Наиболее частыми вариантами робертсоновских транслокаций являются транслокации с вовлечением хромосом 13 и 14 – rob (13;14) и хромосом 14 и 21 – rob (14;21), частота встречаемости которых составляет 0,97 и 0,20 % соответственно [61].

Инверсии хромосом встречаются несколько реже, чем другие хромосомные перестройки, при этом их частота у взрослых мужчин из общей популяции составляет 1:1000 [30]. Для носителей перицентрических и парацентрических инверсий риск образования несбалансированных гамет варьирует от очень низкого до очень высокого в зависимости от размера инвертированного фрагмента хромосомы [62–64]. В частности, предполагаемая частота нормальных гамет у мужчин – носителей инверсий варьирует от 45,7 до 99,4 %, что означает, что у некоторых носителей прогноз деторождения может быть таким же, как у фертильных индивидуумов, тогда как у других пациентов фертильность может быть снижена [65].

Заключение

Современные знания о гаметогенезе человека – неполные, и поэтому не до конца понятно, почему некоторые индивидуумы более предрасположены к ошибкам мейотической сегрегации, чем другие. Анеуплоидные гаметы встречаются в эякуляте всех мужчин (кроме мужчин с азооспермией). Установлено, что вследствие особенностей строения и рекомбинации некоторые хромосомы в большей степени, чем другие, подвержены нерасхождению и определенным хромосомным аномалиям. Мужчины с нарушением репродуктивной функции обычно имеют значительно более высокую частоту анеуплоидии в сперматозоидах, чем фертильные (здоровые) мужчины, при этом частота анеуплоидии в гаметах в целом коррелирует с тяжестью нарушений сперматогенеза, мейоза и мужского бесплодия.

Различные генетические, биологические, клинические, средовые и другие факторы известны своим негативным влиянием на сперматогенез, мейоз и наследственный материал мужских гамет. Такие факторы могут быть рассмотрены как причины повышенного уровня анеуплоидии в сперматозоидах, и их выявление с помощью подробного анамнеза может быть рекомендовано в рамках исследований мужского бесплодия и оценки прогноза жизнеспособной беременности как при естественном, так и при вспомогательном зачатии. Это свидетельствует о необходимости изучения всех причинных факторов, участвующих в возникновении анеуплоидии сперматозоидов, а также их последствий для будущего здоровья детей после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Анализ анеуплоидии в сперматозоидах представляет несомненный интерес для изучения причин бесплодия, нарушения мужской фертильности и оценки рисков невынашивания беременности, рождения ребенка с хромосомными аномалиями, однако до сих пор недостаточно широко используется в качестве рутинного исследования в клинической практике. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по проведению FISH-анализа сперматозоидов в практической медицине.

Пациенты со структурными и числовыми хромосомными аберрациями, с азооспермией, олигоастенотератозооспермией и тератозооспермией, а также с привычным невынашиванием беременности у супруги и неудачными программами экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов чаще имеют повышенный уровень анеуплоидии в сперматозоидах и эмбрионах, а также повышенный риск хромосомных аномалий у потомства. Поэтому оценка частоты анеуплоидных/

несбалансированных гамет с помощью FISH является ценным инструментом оценки повышенного риска анеуплоидий сперматозоидов и может иметь прогностическое значение в отношении сохранения фертильности и эффективности программ экстракорпорального оплодотворения, выбора тактики в решении проблем деторождения, а также необходимости проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии и структурные аберрации, пренатальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ioannou D., Fortun J., Tempest H.G. Meiotic non disjunction and sperm aneuploidy in humans. Reproduction 2019;157(1):R15–R31. DOI: 10.1530/REP-18-0318.
2. Piomboni P., Stendardi A., Gambera L. Chromosomal aberrations and aneuploidies of spermatozoa. Adv Exp Med Biol 2014;791:27–52. DOI: 10.1007/978-1-4614-7783-9_3.
3. Hassold T., Hunt P. to err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2001;2(4):280–91. DOI: 10.1038/35066065.
4. Hassold T., Hunt P.A., Sherman S. Trisomy in humans: incidence, origin and etiology. Curr Opin Genet Dev 1993;3(3):398–403. DOI: 10.1016/0959-437x(93)90111-2.
5. Munné S., Sandalinas M., Magli C. et al. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. Prenat Diagn 2004; 24(8):638–43. DOI: 10.1002/pd.957.
6. Vanneste E., Voet T., Le Caignec C. et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. Nat Med 2009;15(5):577–83. DOI: 10.1038/nm.1924.
7. Ioannou D., Tempest H.G. Meiotic Nondisjunction: Insights into the Origin and Significance of Aneuploidy in Human Spermatozoa. Adv Exp Med Biol 2015;868:1–21. DOI: 10.1007/978-3-319-18881-2_1.
8. Templado C., Uroz L., Estop A. New insights on the origin and relevance of aneuploidy in human spermatozoa. Mol Hum Reprod 2013;19(10):634–43. DOI: 10.1093/molehr/gat039.
9. Hassold T., Hall H., Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. Hum Mol Genet 2007;16(R2):R203–8. DOI: 10.1093/hmg/ddm243.
10. Hassold T., Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. Curr Opin Pediatr 2009;21(6):703–8. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328332c6ab.
11. Martínez-Pasarell O., Templado C., Egozcue J. et al. PCR protocol to detect parental origin and hidden mosaicism in Sex chromosome aneuploidies. Horm Res 1999;51(5):248–52. DOI: 10.1159/000023379.
12. Ramasamy R., Scovell J.M., Kovac J.R. et al. Fluorescence *in situ* hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2015;103(4):906–9.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.029.
13. Templado C., Márquez C., Munné S. et al. An analysis of human sperm chromosome aneuploidy. Cytogenet Cell Genet 1996;74(3):194–200. DOI: 10.1159/000134413.
14. Tempest H.G. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. Syst Biol Reprod Med 2011;57(1–2):93–101. DOI: 10.3109/19396368.2010.504879.
15. Sarrate Z., Anton E. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) protocol in human sperm. J Vis Exp 2009;(31):1405. DOI:10.3791/1405.
16. Garcia-Cruz R., Casanovas A., Brieño-Enríquez M. et al. Cytogenetic analyses of human oocytes provide new data on non-disjunction mechanisms and the origin of trisomy 16. Hum Reprod 2010;25(1):179–91. DOI: 10.1093/humrep/dep347.
17. Uroz L., Templado C. Meiotic non-disjunction mechanisms in human fertile males. Hum Reprod 2012;27(5):1518–24. DOI: 10.1093/humrep/des051.
18. Andreescu N.I., Cosma M., Farcaş S.S. et al. Assessment of chromosomal aneuploidies in sperm of infertile males by using FISH technique. Rom J Morphol Embryol 2016;57(1):173–78. PMID: 27151704.
19. Ferguson K.A., Wong E.C., Chow V. et al. Abnormal meiotic recombination in infertile men and its association with sperm aneuploidy. Hum Mol Genet 2007;16(23):2870–9. DOI: 10.1093/hmg/ddm246.
20. Shi Q., Martin R.H. Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors. Cytogenet Cell Genet 2000;90(3–4):219–26. DOI: 10.1159/000056773.
21. Tempest H.G., Griffin D.K. The relationship between male infertility and increased levels of sperm disomy. Cytogenet Genome Res 2004;107(1–2): 83–94. DOI: 10.1159/000079575.
22. Martin R.H. Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis. Reprod Toxicol 2006;22(2):142–7. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.03.013.
23. Sun F., Fang H., Li R. et al. Nuclear reprogramming: the zygotic transcription program is established through an “erase-and-rebuild” strategy. Cell Res 2007; 17(2):117–34. DOI: 10.1038/cr.2007.1.
24. Hunt P.A., Hassold T.J. Sex matters in meiosis. Science 2002;296(5576):2181–3. DOI: 10.1126/science.1071907.
25. Blanco-Rodríguez J. A matter of death and life: the significance of germ cell death during spermatogenesis. Int J Androl 1998;21(5):236–48. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1998.00133.x.
26. Kovanci E., Kovacs T., Moretti E. et al. FISH assessment of aneuploidy frequencies in mature and immature human spermatozoa classified by the absence or presence of cytoplasmic retention. Hum Reprod 2001;16(6):1209–17. DOI: 10.1093/humrep/16.6.1209.
27. Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. Andrologia 2015;47(8):847–60. DOI: 10.1111/and.12362.
28. Donate A., Estop A.M., Giraldo J., Templado C. Paternal Age and Numerical Chromosome Abnormalities in Human Spermatozoa. Cytogenet Genome Res 2016;148(4):241–8. DOI: 10.1159/000446724.
29. Sloter E., Nath J., Eskenazi B., Wyrobek A.J. Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. Fertil Steril 2004;81(4):925–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.043.
30. McKinly Gardner R.J., Armor D.J. Gardner and Sutherland’s Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5th edn. Oxford University Press, 2018. 1268 p.
31. Guttenbach M., Engel W., Schmid M. Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers

of constitutional chromosome aberrations. Hum Genet 1997;100(1):1–21. DOI: 10.1007/s004390050459.
32. Rubes J., Vozdova M., Oracova E., Perreault S.D. Individual variation in the frequency of sperm aneuploidy in humans. Cytogenet Genome Res 2005;111(3–4):229–36. DOI: 10.1159/000086893.
33. Mougou-Zerelli S., Brahem S., Kammoun M. et al. Detection of aneuploidy rate for chromosomes X, Y and 8 by fluorescence *in-situ* hybridization in spermatozoa from patients with severe non-obstructive oligozoospermia. J Assist Reprod Genet 2011;28(10):971–7. DOI: 10.1007/s10815-011-9621-x.
34. Aran B., Blanco J., Vidal F. et al. Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. Fertil Steril 1999;72(4):696–701. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00307-6.
35. Vegetti W., Marozzi A., Manfredini E. et al. Premature ovarian failure. Mol Cell Endocrinol 2000;161(1–2):53–7. DOI: 10.1016/s0303-7207(99)00224-5.
36. Gole L.A., Wong P.F., Ng P.L. et al. Does sperm morphology play a significant role in increased sex chromosomal disomy? A comparison between patients with teratozoospermia and OAT by FISH. J Androl 2001;22(5):759–63. PMID: 11545287.
37. Templado C., Hoang T., Greene C. et al. Aneuploid spermatozoa in infertile men: teratozoospermia. Mol Reprod Dev 2002;61(2):200–4. DOI: 10.1002/mrd.1148.
38. Brahem S., Elghezal H., Ghédir H. et al. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms. Urology 2011;78(6):1313–9. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.064.
39. Sarrate Z., Vidal F., Blanco J. Role of sperm fluorescent in situ hybridization studies in infertile patients: indications, study approach, and clinical relevance. Fertil Steril 2010;93(6):1892–902. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.139.
40. Sun F., Ko E., Martin R.H. Is there a relationship between sperm chromosome abnormalities and sperm morphology? Reprod Biol Endocrinol 2006;4:1. DOI: 10.1186/1477-7827-4-1.
41. Perrin A., Morel F., Moy L. et al. Study of aneuploidy in large-headed, multiple-tailed spermatozoa: case report and review of the literature. Fertil Steril 2008;90(4):1201.e13–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.013.
42. Brahem S., Mehdi M., Elghezal H., Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. J Assist Reprod Genet 2011;28(5):425–32. DOI: 10.1007/s10815-011-9537-5.
43. Morel F., Douet-Guilbert N., Moerman A. et al. Chromosome aneuploidy in the spermatozoa of two men with globozoospermia. Mol Hum Reprod 2004;10(11):835–8. DOI: 10.1093/molehr/gah111.
44. Carrell D.T., Emery B.R., Liu L. Characterization of aneuploidy rates, protamine levels, ultrastructure, and functional ability of round-headed sperm from two siblings and implications for intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1999;71(3):511–6. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00498-1.
45. The genetics of male infertility. Ed. by D.T. Carrell. Humana Press, Totowa, 2007.
46. Hasle H., Mellemgaard A., Nielsen J., Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. Br J Cancer 1995;71(2):416–20. DOI: 10.1038/bjc.1995.85.
47. Blanco J., Egozcue J., Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47, XXY, mosaic 46,XY/47, XXY and 47, XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. Hum Reprod 2001;16(5):887–92. DOI: 10.1093/humrep/16.5.887.
48. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004;364(9430):273–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6.
49. Robinson D.O., Jacobs P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XYY karyotype. Hum Mol Genet 1999;8(12):2205–9. DOI: 10.1093/hmg/8.12.2205.
50. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Генетика репродукции. Киев: Ферзь-ТА, 2008. 652 с. [Denisenko S.V., Dariy A.S., Kononenko M.I., Zerova-Lyubimova T.E. Genetics of reproduction. Kiev: Ferz-TA, 2008. 652 p. (In Russ.)].
51. Ferlin A., Garolla A., Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. Cytogenet Genome Res 2005;111(3–4):310–6. DOI: 10.1159/000086905.
52. Harton G.L., Tempest H.G. Chromosomal disorders and male infertility. Asian J Androl 2012;14(1):32–9. DOI: 10.1038/aja.2011.66.
53. Mau-Holzmann U.A. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. Cytogenet Genome Res 2005;111(3–4):317–36. DOI: 10.1159/000086906.
54. Martin R.H. Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod Update 2008;14(4):379–90. DOI: 10.1093/humupd/dmn017.
55. Hajlaoui A., Slimani W., Kammoun M. et al. Sperm fluorescent *in situ* hybridisation study of interchromosomal effect in six Tunisian carriers of reciprocal and Robertsonian translocations. Andrologia 2018. Ahead of print. DOI: 10.1111/and.12949.
56. Godo A., Blanco J., Vidal F. et al. Altered segregation pattern and numerical chromosome abnormalities interrelate in spermatozoa from Robertsonian translocation carriers. Reprod Biomed Online 2015;31(1):79–88. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.04.003.
57. Oliver-Bonet M., Ko E., Martin R.H. Male infertility in reciprocal translocation carriers: the sex body affair. Cytogenet Genome Res 2005;111(3–4):343–6. DOI: 10.1159/000086908.
58. Van Assche E., Bonduelle M., Tournaye H. et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996;11(Supl 4):1–26; discussion 25–6. DOI: 10.1093/humrep/11.suppl_4.1.
59. Shi Q., Martin R.H. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. Reproduction 2001;121(5):655–66. DOI: 10.1530/rep.0.1210655.
60. Martin R.H. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2008;16(4):523–31. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60459-2.
61. Frydman N., Romana S., Le Lorc'h M. et al. Assisting reproduction of infertile men carrying a Robertsonian translocation. Hum Reprod 2001;16(11):2274–7. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2274.
62. Anton E., Blanco J., Egozcue J., Vidal F. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. Cytogenet Genome Res 2005;111(3–4):297–304. DOI: 10.1159/000086903.
63. Malan V., Pipiras E., Sifer C. et al. Chromosome segregation in an infertile man carrying a unique pericentric inversion, inv(21)(p12q22.3), analysed using fluorescence in situ hybridization on sperm nuclei: significance for clinical genetics. A case report. Hum Reprod 2006;21(8):2052–6. DOI: 10.1093/humrep/del090.
64. Morel F., Laudier B., Guérif F. et al. Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. Hum Reprod 2007;22(1):136–41. DOI: 10.1093/humrep/del317.
65. Anton E., Blanco J., Vidal F. Recombination in heterozygote inversion carriers. Hum Reprod 2007;22(4):1192. DOI: 10.1093/humrep/del469.

Вклад авторов
А.О. Седова, А.И. Мартемьянова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.Б. Черных: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи.
Authors' contributions
A.O. Sedova, A.I. Martemyanova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
V.B. Chernykh: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.О. Седова / A.O. Sedova: https://orcid.org/0000-0002-7032-0793
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: https://orcid.org/0000-0002-7615-8512

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.07.2021. **Принята к публикации:** 07.10.2021.
Article submitted: 10.07.2021. **Accepted for publication:** 07.10.2021.