

Параметры спермограммы и генетические аномалии

Епанчинцева Е.А.^{1,2}, Селятицкая В.Г.¹, Максимова Ю.В.³, Кноль С.А.⁴

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

²ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», группа компаний «Мать и дитя» (Новосибирск)

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Spermogram parameters and genetic abnormalities

Epanchintseva E.A.^{1,2}, Selyatitskaya V.G.¹, Maksimova Yu.V.³, Knol' S.A.⁴

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

²Novosibirsk Center for Reproductive Medicine LLC, Mother and Child, group of companies (Novosibirsk)

³Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

⁴City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Распространенность генетических аномалий у мужчин с бесплодием составляет 5.8 % ($n = 9766$), из них 4.2 % — аномалии половых хромосом и 1.5 % — аутосомные аномалии; в РФ этот показатель варьирует в пределах от 4.72 % ($n = 539$) (Новосибирск) до 10.78 % ($n = 204$) (Санкт-Петербург, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта) — процент выявляемости, вероятно, зависит от концентрации пациентов в специализированных учреждениях. Учитывая высокую частоту встречаемости генетических аномалий у бесплодных мужчин, необходимо правильно подбирать методы диагностики в соответствии с конкретной клинической ситуацией. При снижении концентрации сперматозоидов менее 10 млн/мл рекомендуется проведение кариотипирования, при концентрации менее 5 млн/мл необходим поиск делеций в локусе AZF, при тяжелых нарушениях сперматогенеза — поиск мутаций в гене *CFTR*. Для подтверждения генетически обусловленной астенозооспермии требуется проведение электронной микроскопии сперматозоидов.

Учитывая развитие вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе активное использование интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, и взаимосвязь патологии сперматозоидов с тяжелыми генетически обусловленными заболеваниями, необходимо информировать потенциальных родителей о рисках для здоровья будущих детей, которые несет использование такого материала.

Ключевые слова: мужское бесплодие, концентрация сперматозоидов, олигозооспермия, подвижность сперматозоидов, астенозооспермия, морфология сперматозоидов, тератозооспермия, фрагментация ДНК сперматозоидов, кариотип, мутация, AZF, *CFTR*.

ABSTRACT

The prevalence of genetic abnormalities in men with infertility is 5.8% ($n = 9766$), of which 4.2% are sex chromosome abnormalities and 1.5% are autosomal abnormalities. In the Russian Federation, this indicator varies from 4.72% ($n = 539$) (Novosibirsk) to 10.78% ($n = 204$) (St. Petersburg, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott) — the percentage of detectability probably depends on the concentration of patients in specialized institutions. Given the high frequency of genetic abnormalities in infertile men, it is necessary to correctly select diagnostic

Поступила 08.02.2021

Принята 15.03.2021

Автор, ответственный за переписку

Максимова Юлия Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.

E-mail: 164706@mail.ru

Received 08.02.2021

Accepted 15.03.2021

Corresponding author

Maksimova YuLia Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.

E-mail: 164706@mail.ru

methods in accordance with the specific clinical situation. When the concentration of spermatozoa decreases to less than 10 million/ml, karyotyping is recommended; at a concentration of less than 5 million/ml, the search for AZF deletions is necessary; in severe disorders of spermatogenesis — the detection of mutations in the cystic fibrosis gene (*CFTR*). To confirm genetically determined asthenozoospermia, the electron microscopy of spermatozoa is required.

Taking into account the development of assisted reproductive technologies, including the active use of intracytoplasmic sperm injection and the relationship of sperm pathology with severe genetically determined diseases, it is necessary to inform potential parents what risks to the health of future children the use of such material carries.

Keywords: male infertility, sperm concentration, oligozoospermia, sperm motility, asthenozoospermia, sperm morphology, teratozoospermia, sperm DNA fragmentation, karyotype, mutation, AZF, *CFTR*.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям мужское бесплодие является многофакторной патологией и требует мультидисциплинарного подхода при выборе методов диагностики и лечения (Европейская ассоциация урологов, 2000) [1]. На долю идиопатического мужского бесплодия приходится около 30–40 % в структуре мужского бесплодия и предполагается, что оно может быть вызвано несколькими факторами, одни из которых — генетические и эпигенетические аномалии [2]. Распространенность генетических аномалий у мужчин с бесплодием составляет 5.8 % ($n = 9766$), из них 4.2 % — аномалии половых хромосом и 1.5 % — ауtosомные аномалии [2, 3]. В РФ этот показатель варьировал от 4.72 % ($n = 539$) (Новосибирск [4]) до 10.78 % ($n = 204$) (Санкт-Петербург, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта [5]); процент выявляемости, вероятно, зависит от концентрации пациентов в специализированных учреждениях. В общей популяции у младенцев мужского пола распространенность генетических аномалий составила всего 0.38 % ($n = 94\,465$), что в 15 раз меньше, чем у бесплодных мужчин, из них 0.14 % — аномалии половых хромосом и 0.25 % — ауtosомные аномалии [6].

В Японии проанализировали кариотипы 1790 мужчин с бесплодием: частота хромосомных аномалий составила 12.6 %, из них у 3.6 % был выявлен синдром Кляйнфельтера, у 7 % — ауtosомные аномалии, у 2 % — другие аномалии половых хромосом [7]. В Нидерландах когорту мужчин с бесплодием (1223 чел.) разделили на две группы: с азооспермией и без нее. Оказалось, что при бесплодии с азооспермией частота хромосомных аномалий заметно выше — 15.2 %, чем при бесплодии без азооспермии — 2.3 % [8]. Тогда как в Испании при обследовании 787 пациентов центра репродукции аномалии кариотипа обнаружили у 14.8 % в группе с тяжелым мужским бесплодием [9].

INTRODUCTION

According to modern concepts, male infertility is a multifactorial pathology and requires a multidisciplinary approach when choosing methods of diagnosis and treatment (European Association of Urology, 2000) [1]. The idiopathic male infertility accounts for about 30–40% in the structure of male infertility, and it is assumed that several factors are responsible, one of which is genetic and epigenetic abnormalities [2]. The prevalence of genetic abnormalities in infertile men is 5.8% ($n = 9766$), of which 4.2% are sex chromosome abnormalities and 1.5% are autosomal abnormalities [2, 3]. In the Russian Federation, this indicator varied from 4.72% ($n = 539$) (Novosibirsk [4]) to 10.78% ($n = 204$) (St. Petersburg, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott [5]); the detection percentage is likely to depend on the concentration of patients in specialized institutions. In the general population of male infants, the prevalence of genetic abnormalities was only 0.38% ($n = 94\,465$), which is 15 times less than in infertile men, of which 0.14% were sex chromosome abnormalities and 0.25% — autosomal anomalies [6].

In Japan, the karyotypes of 1790 infertile men were analyzed: the frequency of chromosomal abnormalities was 12.6%, of which 3.6% had Klinefelter's syndrome, 7% had autosomal abnormalities, and 2% had other sex chromosome anomalies [7]. In the Netherlands, a cohort of infertile men (1223 individuals) was divided into two groups: with and without azoospermia. It turned out that in infertility with azoospermia, the frequency of chromosomal abnormalities is noticeably higher — 15.2%, than in infertility without azoospermia — 2.3% [8]. Whereas in Spain, among 787 patients examined in the clinic of assisted reproduction, the karyotype abnormalities were found in 14.8% in the group with severe male infertility [9].

In Brazil, 1236 karyotypes of fertile and infertile couples who applied to 2 different reproduc-

В Бразилии проанализировали 1236 кариотипов пациентов с бесплодием и без, обратившихся в государственный и коммерческий центры репродукции [10]. Авторы не нашли различий между группами с бесплодием и без, но обращает на себя внимание различие в доле нормальных кариотипов в государственном центре (81.6 %) и коммерческом (93.2 %). В Турции в государственном центре, анализируя группу из 274 чел. (151 женщина и 123 мужчины), получили сопоставимую с Бразилией долю нормальных кариотипов (79.7 %) [11]. Но у них оказался очень высокий процент лиц с синдромом Кляйнфельтера (10.5 % от общей выборки пациентов и 23.6 % от числа всех мужчин). А согласно одному из обзоров, посвященных нейропсихологическим и социально-экономическим аспектам синдрома Кляйнфельтера [12], больные с этим синдромом в среднем имеют более низкий социально-экономический статус и часто нуждаются в психологической помощи и когнитивной терапии.

Согласно результатам исследования, проведенного среди пациентов киевской репродуктивной клиники (3414 чел.: 1741 женщина и 1673 мужчины), хромосомные аномалии выявлены в 2.37 % случаев [13]. Сбалансированные структурные хромосомные аномалии преобладали над числовыми аномалиями и составили 80.2 % от числа всех хромосомных аномалий, обнаруженных в исследуемой группе.

Среди кариотипов пациентов клиник экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), классифицируемых как нормальные, имеется значительная доля кариотипов с нормальным полиморфизмом. Как правило, эти изменения затрагивают прицентромерный С-хроматин хромосом 1, 9 и 16, а также сочетанные варианты. Кроме того, встречаются и другие варианты полиморфизма, такие как увеличение спутниковых нитей и спутников акроцентрических хромосом. На данный момент времени такие изменения классифицируют как нормальный полиморфизм. Но в литературе появляется все больше свидетельств о роли полиморфных блоков С-хроматина в процессе мейоза при образовании гамет [14]. Есть также данные о влиянии нарушений синаптонемных комплексов гетерохроматиновых блоков нецентромерных регионов на фертильность, особенно это касается 1, 9, 15, 16, 21-й X и Y хромосом [15]. N. Kosyakova et al. не нашли убедительных доказательств связи 24 гетероморфных вариантов на хромосоме 9 с бесплодием [16]. В исследова-

tion centers, state and commercial, were analyzed [10]. The authors did not find differences between the groups with and without infertility, but the difference in the proportion of normal karyotypes in the state center (81.6%) and commercial (93.2%) is noteworthy. In Turkey, when analyzing a group of 274 individuals (151 women and 123 men) from the state center, a proportion of normal karyotypes comparable to that of Brazil (79.7%) was obtained [11]. But they had a very high percentage of Klinefelter's patients (10.5% of the total sample of patients and 23.6% of all men). And according to one of the reviews devoted to the neuropsychological and socioeconomic aspects of Klinefelter's syndrome [12], patients with this syndrome, on average, have a lower socioeconomic status and often require psychological assistance and cognitive therapy.

According to the results of a study of the Kiev reproductive clinic's patients (3414 individuals: 1741 women and 1673 men), chromosomal abnormalities were diagnosed in 2.37% of cases [13]. Balanced structural chromosomal abnormalities prevailed over numerical, and accounted for 80.2% of all chromosomal abnormalities in the study group.

Among the karyotypes of patients from in vitro fertilization (IVF) clinics, classified as normal, there is a significant proportion of karyotypes with normal polymorphism. As a rule, these changes affect the pericentromeric C-chromatin of chromosomes 1, 9, and 16, as well as combined variants. In addition, there are other variants of polymorphism, such as an increase in satellite stalks and satellites of acrocentric chromosomes. At this point in time, such changes are classified as normal polymorphism. However, there is more and more evidence in the literature on the role of polymorphic blocks of C-chromatin in the process of meiosis during the formation of gametes [14]. There are also data on the effect of disorders in the synaptonemal complexes of heterochromatin blocks in non-centromeric regions on fertility, especially for the chromosomes 1, 9, 15, 16, 21 of X and Y type [15]. N. Kosyakova et al. did not find convincing evidence for the association of 24 heteromorphic variants on chromosome 9 with infertility [16]. The study included 334 carriers (189 women and 139 men, there were no data on the gender of 6 carriers) of heterochromatin variants on chromosome 9 (192 patients from Western Europe and 142 — from Eastern), who were performed a 3-color FISH test (region 9p12 — 9q13 ~ 21.1 with 8 locus-specific probes). The most frequent were pericentric inversions (49.4%), 9qh-var-

дование включили 334 носителя (189 женщин и 139 мужчин, данных о половой принадлежности 6 носителей не было) гетерохроматинных вариантов на хромосоме 9 (192 пациента из Западной Европы и 142 из Восточной), которым был проведен 3-цветный FISH-тест (регион 9p12 – 9q13 ~ 21.1 с 8 локус-специфическими пробами). Наиболее часто встречались перичентрические инверсии (49.4 %), варианты: 9qh (23.9 %), 9ph (11.4 %), cenh (8.2 %), дицентрический (3.8 %) и дубликатный (3.3 %). Три из 24 вариантов чаще выявлялись у пациентов из Западной Европы по сравнению с пациентами из Восточной [16].

Испанские ученые пришли к выводу, что у мужчин с бесплодием имеется значительный процент мейотических аномалий в метафазе I мейоза, связанных со средними и большими хромосомами. Но количество и тип нарушений различаются между разными клетками одного и того же индивидуума, что предполагает сосуществование клеточных линий с нормальным поведением в мейозе и с отклонениями. Кроме того, хромосомные аномалии в метафазе мейоза оказались тесно связаны с олигозооспермией у пациентов и/или с полиморфными вариантами в их кариотипе [17].

Учитывая высокую частоту встречаемости генетических аномалий у бесплодных мужчин, необходимо четко дифференцировать, в каких клинических случаях необходимо проводить диагностический поиск.

КОНЦЕНТРАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Достаточно давно описана взаимосвязь между концентрацией сперматозоидов и генетическими патологиями. Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с мужским бесплодием проводить кариотипирование следует при снижении концентрации сперматозоидов менее 10 млн/мл [1, 18]; при концентрации менее 5 млн/мл необходим поиск делеций в локусе AZF; при тяжелых нарушениях сперматогенеза – поиск мутации в гене муковисцидоза (*CFTR*), с дальнейшим решением вопроса о необходимости проведения предимплантационной диагностики/скрининга в лечебных циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или использования донорской спермы. Также при наличии в анамнезе у супруги повторных спонтанных аборт, пороков развития или умственной отсталости у детей необходимо определение ка-

иантов (23.9%), 9ph-variants (11.4%), cenh (8.2%), dicentric- (3.8%) and duplication-variants (3.3%). Three of the 24 variants were more common in patients from Western Europe than in patients from Eastern Europe [16].

Spanish scientists concluded that infertile men have a significant percentage of meiotic abnormalities in metaphase I of meiosis associated with medium and large chromosomes. But the number and type of disorders differ between different cells of the same individual, which suggests the coexistence of cell lines with normal behavior in meiosis and having abnormalities. In addition, chromosomal abnormalities in the metaphase of meiosis were closely associated with oligozoospermia in patients and/or with polymorphic variants in their karyotype [17].

Given the high incidence of genetic abnormalities in infertile men, it is necessary to clearly differentiate in which clinical cases it is necessary to conduct a diagnostic search.

SPERM CONCENTRATION AND GENETIC ABNORMALITIES

The relationship between sperm concentration and genetic abnormalities has been described for a long time. According to Russian and foreign clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with male infertility, karyotyping should be performed when the concentration of sperm is less than 10 million/ml [1, 18]; at a concentration of less than 5 million/ml, it is necessary to search for deletions at the AZF locus; in severe spermatogenesis disorders, it is necessary to search for a mutation in the cystic fibrosis gene (*CFTR*), with a further decision on the need for preimplantation genetic diagnosis/screening in treatment cycles of assisted reproductive technologies (ART) or the use of donor sperm. Also, if a spouse has a past history of repeated spontaneous abortions, malformations or mental retardation in children, it is necessary to determine the karyotype of a man regardless of sperm concentration [1, 18].

SPERM MOTILITY AND GENETIC ABNORMALITIES

The cases of genetically determined asthenozoospermia were described [19]. In genetic forms, either total immotility of spermatozoa or the motility of single spermatozoa is observed. Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetically heterogeneous disease with an autosomal recessive mode of inheritance characterized by sperm abnormalities

риотипа мужчины независимо от концентрации сперматозоидов [1, 18].

ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Описаны случаи генетически обусловленной астенозооспермии [19]. При генетических формах наблюдается либо тотальная неподвижность сперматозоидов, либо подвижность единичных сперматозоидов. Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся аномалиями сперматозоидов в виде отсутствия наружных или внутренних «динеиновых ручек», центральной пары микротрубочек, а также других жгутиковых структур, в том числе ресничек респираторных тканей [20]. Дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) жгутиков сперматозоидов — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся хаотичным расположением колонн и ребер фиброзной оболочки в аксонеме жгутика сперматозоида [21]. Метод интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) позволяет оплодотворить яйцеклетку у мужчин с выраженной астенозооспермией, однако необходимо помнить, что у пациентов с ПЦД в 200 раз по сравнению с общей популяцией повышен риск возникновения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Малочисленность случаев ИКСИ при ДФО, закончившихся рождением ребенка, не позволяет сделать выводы о частоте передачи цилиарных аномалий [23]. Также описана взаимосвязь между семейными случаями множественных морфологических аномалий жгутиков сперматозоидов (MMAF) и мутациями в гене *DNAH1* [24]. Для диагностики генетически обусловленной астенозооспермии необходимо проведение электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС).

МОРФОЛОГИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Взаимосвязь между морфологическим строением сперматозоидов и генетическими аномалиями дискуссионна, однако есть исследования о взаимосвязи глобулозооспермии с гомозиготной делецией в гене *DPY19L2* [25, 26] и мутациями в гене *SPATA16* [26, 27]. Глобулозооспермия характеризуется полным отсутствием либо очень маленькой акросомой, отсутствием перинуклеарной теки между акросомой и оболочкой. Кроме того, отсутствует фактор активации ооцитов (фосфолипаза C) и не запускается внутри-

in the form of the absence of external or internal dynein arms, a central pair of microtubules, as well as other flagellar structures, including cilia of respiratory tissues [20]. Dysplasia of the fibrous sheath (DFS) of sperm flagella is a genetically determined disease characterized by a disorganization of columns and ribs of the fibrous sheath in the axoneme of the sperm flagellum [21]. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) allows the fertilization of an egg in men with severe asthenozoospermia, but it should be remembered that patients with PCD have a 200-fold increased risk of bronchopulmonary and cardiovascular diseases compared to the general population [22]. The small number of ICSI cases in DFS, ending with the birth of an infant, does not allow drawing conclusions about the frequency of transmission of cilia anomalies [23]. The relationship between familial cases of multiple morphological abnormalities of sperm flagella (MMAF) and mutations in the *DNAH1* gene has also been described [24]. To diagnose genetically determined asthenozoospermia, it is necessary to carry out electron microscopy of spermatozoa (EMIS).

SPERM MORPHOLOGY AND GENETIC ABNORMALITIES

The relationship between the morphological structure of spermatozoa and genetic abnormalities is debatable; however, there are studies on the relationship of globulozoospermia with a homozygous deletion in the *DPY19L2* gene [25, 26] and mutations in the *SPATA16* gene [26, 27]. Globulozoospermia is characterized by the complete absence or very small acrosome, the absence of the perinuclear theca between the acrosome and the sheath. In addition, there is no sperm oocyte activation factor (phospholipase C), that activates oocytes, and the intracellular transport of Ca^{2+} is not triggered, as a result of which a disturbance in meiotic division in a fertilized egg ensues [28]. Also, these patients are often diagnosed with an increased level of sperm DNA fragmentation [29]. There are individual works indicating that biallelic *SUN5* mutations cause autosomal recessive acephalic spermatozoa syndrome [30] characterized by either motile spermatozoa with small heads, or only motile flagella with single, separately lying heads, or complete absence of heads in the ejaculate. These disorders arise due to the fragility of the head — neck junction because of a defect in the basal body of the flagellum, which consists of 2 perpendicular centrioles involved in the formation of the spindle of the first mitotic division [16]. Natural

клеточный транспорт Ca^{2+} , вследствие чего происходит нарушение мейотического деления в оплодотворенной яйцеклетке [28]. Также у этих пациентов часто диагностируется повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов [29]. Есть отдельные работы, свидетельствующие, что биаллельные мутации гена *SUN5* вызывают аутосомно-рецессивный синдром ацефальных сперматозоидов [30], характеризующийся либо подвижными сперматозоидами с микроголовками, либо только подвижными жгутиками с одиночными, отдельно лежащими головками, либо полным отсутствием головок в эякуляте. Эти нарушения возникают вследствие хрупкости соединения голова — шея из-за дефекта базального тельца жгутика, состоящего из 2 перпендикулярных центриолей, участвующих в создании веретена первого митотического деления [16]. Естественная фертилизация у таких пациентов невозможна, однако описаны единичные беременности после комбинации ВРТ: ЭКО + ИКСИ [31]. Для диагностики нарушений необходимо проведение анализа морфологического строения сперматозоидов по строгим критериям Крюгера.

ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС) — наиболее частое ультраструктурное изменение сперматозоидов, вследствие одно- и двухцепочечных разрывов молекулы ДНК, что связано с уменьшением содержания в хромосомах протаминов — специальных белков, защищающих молекулу ДНК от внешних повреждений [32]. ФДС оказывает влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты, снижая частоту наступления беременности в циклах ЭКО/ИКСИ [33–36].

По результатам метаанализа 2018 г., изучавшего данные о 2883 инфертильных (средний возраст 35.22 ± 4.31 года) и 1294 фертильных мужчинах (средний возраст 34.24 ± 3.03 года), у бесплодных мужчин были ниже количество и подвижность сперматозоидов и значительно выше индекс ФДС ($p < 0.001$) [37]. По данным российских исследований повышенный уровень ФДС встречается приблизительно у 60 % мужчин со стажем бесплодия 5 лет [38].

Данные о взаимосвязи ФДС с нарушениями кариотипа разнятся. Так, согласно Е.М. Шильниковой для пациентов с аномалиями кариотипа ($n = 22$) характерен как широкий диапазон ва-

фертилизации в таких пациентах невозможно, however, single pregnancies after the combination of ART: IVF + ICSI have been described [31]. To diagnose disorders, it is necessary to analyze the morphological structure of sperm according to the Kruger's strict criteria.

SPERM DNA FRAGMENTATION INDEX AND GENETIC ABNORMALITIES

Sperm DNA fragmentation (SDF) is the most frequent ultrastructural change in spermatozoa due to single- and double-strand DNA breaks, which is associated with a decrease in the content of protamines in chromosomes — special proteins that protect the DNA molecule from external damage [32]. SDF affects the early stages of embryonic development, especially the formation of blastocyst, thus reducing the frequency of pregnancy in IVF/ICSI cycles [33–36].

According to the 2018 meta-analysis, which studied data on 2883 infertile (mean age 35.22 ± 4.31 years) and 1294 fertile men (mean age 34.24 ± 3.03 years), infertile men had lower sperm count and motility and significantly higher SDF index ($p < 0.001$) [37]. According to Russian studies, an increased level of SDF occurs in approximately 60% of men with 5 years of infertility history [38].

Data on the relationship between SDF and karyotype disorders vary. So, according to E.M. Shilnikova, the patients with karyotype abnormalities ($n = 22$) are characterized by both a wide range of variation of all parameters of spermologic analysis and fragmentation of sperm DNA [5]. In foreign literature, there are publications about the absence of differences in the degree of DNA fragmentation between groups with karyotype abnormalities and the control group [39]. And there are directly opposite data, according to which patients with balanced translocations have a significantly higher level of sperm DNA fragmentation compared to healthy sperm donors [40].

CONCLUSION

Taking into account the development of ART, including the active use of ICSI, and the relationship of sperm pathology with severe genetically determined diseases, it is necessary to inform potential parents what risks to the health of future children are carried by the use of such material.

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

рыирования всех параметров спермиологического анализа, так и фрагментация ДНК сперматозоидов [5]. В зарубежной литературе есть публикации об отсутствии различий в степени фрагментации ДНК между группами с аномалиями кариотипа и контрольной [39]. И есть прямо противоположные данные, согласно которым у пациентов со сбалансированными транслокациями достоверно выше уровень фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению со здоровыми донорами спермы [40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Association of Urology. Guidelines. Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho et al. URL: <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>. Дата обращения: 01.03.2021.
2. Jonson M.D. Genetic risk of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70 (3). P. 397–411.
3. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М., 2009. 240 с.
4. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Максимова Ю.В. и др. Распространенность генетических аномалий, ассоциированных с мужским бесплодием, у пациентов Новосибирской области // *Мед. генетика*. 2015. № 2. С. 56–57.
5. Шильникова Е.М. Генетические и эпигенетические особенности генома сперматозоида и их влияние на раннее эмбриональное развитие человека: дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2015. 144 с.
6. Van Assche E.V., Bonduelle M., Tournaye H. et al. Cytogenetics of infertile men // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11 (4). С. 1–24.
7. Nakamura Y., Kitamura M., Nishimura K. et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men // *Int. J. Urol.* 2001. Vol. 8 (2). P. 49–52.
8. Dul E.C., van Echten-Arends J., Groen H. et al. Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27 (9). P. 2850–2856.
9. Tovar R.S., Espinosa J.B., García G.G., Romo M.M., Usabiaga R.A. Prevalence of chromosomal alterations in infertile patients studied in a clinic of assisted reproduction // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2009. Vol. 77 (3). P. 128–135.
10. Campanho C. de L., Heinrich J.K., Couto E., Barini R. Subfertility phenotype, chromosome polymorphism and conception failures // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011. Vol. 33 (5). P. 246–251.
11. Okay A.C., Isilay O., Fatma D., Munis D. Cytogenetic results of patients with infertility in Middle Anatolia, Turkey: Do heterochromatin polymorphisms affect fertility? // *J. Reprod. Infertil.* 2010. Vol. 11 (3). P. 179–181.
12. Skakkebaek A., Wallentin M., Gravholt C.H. Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syn-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая развитие ВРТ, в том числе активное использование ИКСИ, и взаимосвязь патологии сперматозоидов с тяжелыми генетически обусловленными заболеваниями, необходимо информировать потенциальных родителей о рисках для здоровья будущих детей, которые несет применение такого материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines. Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho et al. Retrieved on March 1, 2021 from <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>.
2. Jonson M.D. (1998). Genetic risk of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil. Steril.*, 70 (3), 397–411.
3. Soukhikh G.T., Bozhedomov V.A. (2009). *Male Infertility*. Moscow, 240 p. In Russ.
4. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Maksimova Yu.V. et al. (2015). The prevalence of genetic anomalies associated with male infertility in patients of the Novosibirsk region. *Medical Genetics*, 2, 56–57. In Russ.
5. Shilnikova E.M. (2015). Genetic and epigenetic features of the sperm genome and their impact on early embryonic human development: Cand. Sci. (Bio.) Thesis. St. Petersburg, 144 p. In Russ.
6. Van Assche E.V., Bonduelle M., Tournaye H. et al. (1996). Cytogenetics of infertile men. *Hum. Reprod.*, 11 (4), 1–24.
7. Nakamura Y., Kitamura M., Nishimura K. et al. (2001). Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int. J. Urol.*, 8 (2), 49–52.
8. Dul E.C., van Echten-Arends J., Groen H. et al. (2012). Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes. *Hum. Reprod.*, 27 (9), 2850–2856.
9. Tovar R.S., Espinosa J.B., García G.G., Romo M.M., Usabiaga R.A. (2009). Prevalence of chromosomal alterations in infertile patients studied in a clinic of assisted reproduction. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 77 (3), 128–135.
10. Campanho C. de L., Heinrich J.K., Couto E., Barini R. (2011). Subfertility phenotype, chromosome polymorphism and conception failures. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 33 (5), 246–251.
11. Okay A.C., Isilay O., Fatma D., Munis D. (2010). Cytogenetic results of patients with infertility in Middle Anatolia, Turkey: Do heterochromatin polymorphisms affect fertility? *J. Reprod. Infertil.*, 11 (3), 179–181.
12. Skakkebaek A., Wallentin M., Gravholt C.H. (2015). Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syndrome: new developments. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 22 (3), 209–216.

- drome: new developments // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. Vol. 22 (3). P. 209–216.
13. Пилип Л.Я., Спиненко Л.А., Верхогляд Н.В., Каше-
варова А.А., Зукин В.Д. Хромосомные аномалии у
пациентов с бесплодием // *Цитология i генетика.*
2015. Т. 49, № 3. С. 33–39.
14. Madon P.F., Althalye A.S., Parikh F.R. Polymorphic
variants on chromosomes play a significant role in in-
fertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. Vol. 11 (6).
P. 726–732.
15. Codina-Pascual M., Navarro J., Oliver-Bonet M. et al.
Behaviour of human heterochromatic regions during
the synapsis of homologous chromosomes // *Hum. Re-
prod.* 2006. Vol. 21 (6). P. 1490–1497.
16. Kosyakova N., Grigorian A., Liehr T. et al. Hetero-
morphic variants of chromosome 9 // *Mol. Cytogenet.*
2013. Vol. 6 (1). Art. number: 14.
17. Sarrate Z., Vidal F., Blanco J. Meiotic abnormalities
in metaphase I human spermatocytes from infertile
males: frequencies, chromosomes involved, and the
relationships with polymorphic karyotype and semi-
nal parameters // *Asian J. Androl.* 2014. Vol. 16 (6).
P. 838–844.
18. Мужское бесплодие: Клинические рекомендации.
Российское общество урологов. 2019. URL: [https://
www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A
%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5
%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4
%D0%B8%D0%B5%202019%20\(pdf.io\).pdf](https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B5%202019%20(pdf.io).pdf). Дата
обращения: 01.03.2021.
19. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное
электронно-микроскопическое исследование спер-
матозоидов при диагностике мужского бесплодия //
Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 15 (1).
С. 41–50.
20. Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al. Primary
ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis re-
veals extensive locus heterogeneity // *Eur. J. Hum. Ge-
net.* 2000. Vol. 8. P. 109–118.
21. Chemes H.E., Olmedo S.B., Carrere C. et al. Ultrastruc-
tural pathology of the sperm flagellum: association be-
tween flagellar pathology and fertility prognosis in se-
verely asthenozoospermic men // *Hum. Reprod.* 1998.
Vol. 13 (9). P. 2521–2526.
22. Kennedy M.P., Omran H., Leigh M.W. et al. Congenital
heart disease and other heterotaxic defects in a large co-
hort of patients with primary ciliary dyskinesia // *Circu-
lation.* 2007. Vol. 115 (22). P. 2814–2821.
23. Dávila Garza S.A., Patrizio P. Reproductive outcomes
in patients with male infertility because of Klinefelter's
syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm,
dysplasia fibrous sheath, and "stump" tail sperm: an up-
dated literature review // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*
2013. Vol. 25 (3). P. 229–246.
24. Amiri-Yekta A., Coutton C., Kherraf Z.E. et al. Whole-
exome sequencing of familial cases of multiple mor-
phological abnormalities of the sperm flagella (MMAF)
reveals new *DNAH1* mutations // *Hum. Reprod.* 2016.
Vol. 31 (12). P. 2872–2880.
25. Liu X., Han R., Ma J. et al. Mutation analysis and treat-
ment of a case with globozoospermia // *Zhonghua Yi
Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2017. Vol. 34 (5). P. 764–766.
26. Ghédir H., Ibala-Romdhane S., Okutman O. et al. Iden-
tification of a new *DPY19L2* mutation and a better defi-
nition of *DPY19L2* deletion breakpoints
13. Pylyp L.Y., Spinenko L.O., Verhoglyad N.V., Kasheva-
rova O.O., Zukin V.D. (2015). Chromosomal abnormal-
ities in patients with infertility. *Tsitol. Genet.*, 49 (3),
33–39.
14. Madon P.F., Althalye A.S., Parikh F.R. (2005). Poly-
morphic variants on chromosomes play a significant
role in infertility. *Reprod. Biomed. Online*, 11 (6), 726–
732.
15. Codina-Pascual M., Navarro J., Oliver-Bonet M. et al.
(2006). Behaviour of human heterochromatic regions
during the synapsis of homologous chromosomes. *Hum. Reprod.*, 21 (6), 1490–1497.
16. Kosyakova N., Grigorian A., Liehr T. et al. (2013). Het-
eromorphic variants of chromosome 9. *Mol. Cytogen-
et.*, 6 (1). Art. number: 14.
17. Sarrate Z., Vidal F., Blanco J. (2014). Meiotic abnor-
malities in metaphase I human spermatocytes from
infertile males: frequencies, chromosomes involved,
and the relationships with polymorphic karyotype and
seminal parameters. *Asian J. Androl.*, 16 (6), 838–844.
18. Male infertility: Clinical guidelines. Russian Soci-
ety of Urology (2019). Retrieved on March 1, 2021
from [https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/
Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5
%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4
%D0%B8%D0%B5%202019%20\(pdf.io\).pdf](https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B5%202019%20(pdf.io).pdf).
19. Bragina Ye.Ye., Bocharova Ye.N. (2014). Quantitative
electron microscopic examination of sperm for male
infertility diagnosis. *Andrology and Genital Surgery*,
15 (1), 41–50.
20. Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al. (2000).
Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage
analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur. J.
Hum. Genet.*, 8, 109–118.
21. Chemes H.E., Olmedo S.B., Carrere C. et al. (1998). Ul-
trastructural pathology of the sperm flagellum: associ-
ation between flagellar pathology and fertility prognos-
is in severely asthenozoospermic men. *Hum. Reprod.*,
13 (9), 2521–2526.
22. Kennedy M.P., Omran H., Leigh M.W. et al. (2007).
Congenital heart disease and other heterotaxic defects
in a large cohort of patients with primary ciliary dyski-
nesia. *Circulation*, 115 (22), 2814–2821.
23. Dávila Garza S.A., Patrizio P. (2013). Reproductive
outcomes in patients with male infertility because of
Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-
head sperm, dysplasia fibrous sheath, and "stump" tail
sperm: an updated literature review. *Curr. Opin. Ob-
stet. Gynecol.*, 25 (3), 229–246.
24. Amiri-Yekta A., Coutton C., Kherraf Z.E. et al. (2016).
Whole-exome sequencing of familial cases of multiple
morphological abnormalities of the sperm flagella
(MMAF) reveals new *DNAH1* mutations. *Hum. Re-
prod.*, 31 (12), 2872–2880.
25. Liu X., Han R., Ma J. et al. (2017). Mutation analysis
and treatment of a case with globozoospermia. *Zhong-
hua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 34 (5), 764–766.
26. Ghédir H., Ibala-Romdhane S., Okutman O. et al.
(2016). Identification of a new *DPY19L2* mutation and
a better definition of *DPY19L2* deletion breakpoints

- nitition of *DPY19L2* deletion breakpoints leading to globozoospermia // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22 (1). P. 35–45.
27. ElInati E., Fossard C., Okutman O. et al. A new mutation identified in *SPATA16* in two globozoospermic patients // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33 (6). P. 815–820.
 28. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифудин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований // *Андрология и генитальная хирургия.* 2015. Т. 16, № 3. С. 29–39.
 29. De Braekeleer M., Nguyen M.H., Morel F., Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Vol. 32 (4). P. 615–623.
 30. Zhu F., Wang F., Yang X. et al. Biallelic *SUN5* mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 99 (4). P. 942–949.
 31. Gambera L., Falcone P., Mencaglia L. et al. Intracytoplasmic sperm injection and pregnancy with decapitated sperm // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93 (4). P. 1347.e7–1347.e12.
 32. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов — необходимость для современной клинической практики // *Андрология и генитальная хирургия.* 2020. Т. 21, № 1. С. 14–21.
 33. Agarwal A., Said T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 9 (4). P. 331–345.
 34. Seli E., Sakkas D. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11 (4). P. 337–349.
 35. Simon L., Castillo J., Oliva R., Lewis S.E.M. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes // *Reprod. Biomed. Online.* 2011. Vol. 23 (6). P. 724–734.
 36. Dada R., Mahfouz R.Z., Kumar R. et al. A comprehensive work up for an asthenozoospermic man with repeated intracytoplasmic sperm injection (ICSI) failure // *Andrologia.* 2011. Vol. 43 (5). P. 368–372.
 37. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management — meta-analyses // *Reprod. Biomed. Online.* 2018. Vol. 37 (3). P. 315–326.
 38. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М. и др. Количественные и качественные нарушения в спермограмме и дополнительных анализах эякулята у мужчин из бесплодных пар // *Проблемы репродукции.* 2017. Т. 23, № 6. С. 90–96.
 39. Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M., Lukaszuk M., Lukaszuk K. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2015. Vol. 53 (4). P. 314–321.
 40. Olszewska M., Wiland E., Huleyuk N. et al. Chromosome (re)positioning in spermatozoa of fathers and sons — carriers of reciprocal chromosome translocation (RCT) // *BMC Med. Genom.* 2019. Vol. 12 (1). Art. number: 30 (2019).
 - leading to globozoospermia. *Mol. Hum. Reprod.*, 22 (1), 35–45.
 27. ElInati E., Fossard C., Okutman O. et al. (2016). A new mutation identified in *SPATA16* in two globozoospermic patients. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 33 (6), 815–820.
 28. Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifulin E.A., Kurilo L.F. (2015). Genetically determined patozoospermia. Literature review and research results. *Andrology and Genital Surgery*, 16(3), 29–39.
 29. De Braekeleer M., Nguyen M.H., Morel F., Perrin A. (2015). Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 32 (4), 615–623.
 30. Zhu F., Wang F., Yang X. et al. (2016). Biallelic *SUN5* mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 99 (4), 942–949.
 31. Gambera L., Falcone P., Mencaglia L. et al. (2010). Intracytoplasmic sperm injection and pregnancy with decapitated sperm. *Fertil. Steril.*, 93 (4), 1347.e7–1347.e12.
 32. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Bozhedomov V.A. (2020). Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice. *Andrology and Genital Surgery*, 21 (1), 14–21.
 33. Agarwal A., Said T.M. (2003). Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum. Reprod.*, 9 (4), 331–345.
 34. Seli E., Sakkas D. (2005). Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART. *Hum. Reprod. Update*, 11 (4), 337–349.
 35. Simon L., Castillo J., Oliva R., Lewis S.E.M. (2011). Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes. *Reprod. Biomed. Online*, 23 (6), 724–734.
 36. Dada R., Mahfouz R.Z., Kumar R. et al. (2011). A comprehensive work up for an asthenozoospermic man with repeated intracytoplasmic sperm injection (ICSI) failure. *Andrologia*, 43 (5), 368–372.
 37. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. (2018). Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management — meta-analyses. *Reprod. Biomed. Online*, 37 (3), 315–326.
 38. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Mitrofanov I.M. et al. (2017). Quantitative and qualitative abnormalities in spermogram and other semen tests in men from infertile couples. *Russian Journal of Human Reproduction*, 23 (6), 90–96. In Russ.
 39. Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M., Lukaszuk M., Lukaszuk K. (2015). Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 53 (4), 314–321.
 40. Olszewska M., Wiland E., Huleyuk N. et al. (2019). Chromosome (re)positioning in spermatozoa of fathers and sons — carriers of reciprocal chromosome translocation (RCT). *BMC Med. Genom.*, 12 (1), 30.

ABOUT THE AUTHORS

Epanchintseva Elena Aleksandrovna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Endocrinology

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Епанчинцева Елена Александровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск); врач эндокринолог-андролог ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» группы компаний «Мать и дитя» (Новосибирск).

Селятицкая Вера Георгиевна — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Максимова Юлия Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кноль Сергей Александрович — врач — лабораторный генетик, лаборатория цитогенетики ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Образец цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Максимова Ю.В., Кноль С.А. Параметры спермограммы и генетические аномалии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 104–113.

logy, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk); Endocrinologist-andrologist, Novosibirsk Center for Reproductive Medicine LLC, Mother and Child, group of companies (Novosibirsk).

Selyatitskaya Vera Georgievna — Dr. Sci. (Bio.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Maksimova Yulia Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University.

Knol' Sergey Aleksandrovich — Laboratory Geneticist, Laboratory of Cytogenetics, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Citation example: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Maksimova Yu.V., Knol' S.A. (2021). Spermogram parameters and genetic abnormalities. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 104–113.