УДК 575.174.015.3:616.697

CC BY 4.0

ЧАСТОТА И СПЕКТР МИКРОДЕЛЕЦИЙ ЛОКУСА AZF Y-ХРОМОСОМЫ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

[1]Сабитова З. А. ORCID ID 0009-0000-2055-6063,
[1]Иргашев Д. С. ORCID ID 0009-0009-8216-3973,
[2]Якубов И. ORCID ID 0000-0002-7367-428X,
[3]Ганижонов П. Х ORCID ID 0009-0003-1827-8107

[1]Клиника СП ООО «DOCTOR D – IVF», Ташкент, Республика Узбекистан;
[2]Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент, Республика Узбекистан;
[3]Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Республика Узбекистан, e-mail: ganizhonov94@mail.ru

Мужское бесплодие затрагивает около 7-8% мужчин репродуктивного возраста, при этом на долю генетических факторов приходится от 15 до 30% случаев, а микроделеции AZF-региона Y-хромосомы являются второй по частоте верифицированной генетической причиной азооспермии и тяжёлой олигозооспермии после синдрома Клайнфельтера. Систематизированные популяционные данные о частоте и спектре AZF-микроделеций в Республике Узбекистан ранее отсутствовали. Целью исследования явилось определение частоты и структуры микроделеций локусов AZFa, AZFb и AZFc Y-хромосомы у мужчин с бесплодием в узбекской популяции в сопоставлении с фертильными мужчинами. Обследован 681 пациент с бесплодием (55 лиц 0-17 лет и 626 мужчин 18 лет и старше, из них 352 с необструктивной азооспермией и 274 с тяжёлой олигозооспермией) и 147 фертильных мужчин группы контроля; микроделеции AZFa, AZFb, AZFc определяли методом мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием сертифицированной тест-системы по 13 STS-маркерам. Микроделеции AZF выявлены у 93 из 626 мужчин 18 лет и старше с бесплодием (14,86%; в педиатрической когорте 0-17 лет – 2 из 55, 3,63%), в контрольной группе не выявлены (для взрослых χ^2=24,83; p<0,001). Доминировало вовлечение субрегиона AZFc (12,94% среди взрослых; изолированная делеция AZFc – 9,25% в общей выборке), реже встречались AZFb+c (2,50%), AZFb (1,03%) и AZFa (0,73%), что согласуется с данными Восточной Азии и Индии и превышает средние показатели по Европе. Полученные данные обосновывают внедрение стандартизированного молекулярно-генетического скрининга AZF-региона в клиническую практику Узбекистана при необструктивной азооспермии и тяжёлой олигозооспермии.

Ключевые слова: мужское бесплодие, Y-хромосома, микроделеции AZF, азооспермия, олигозооспермия, сперматогенез, Узбекистан

FREQUENCY AND SPECTRUM OF Y CHROMOSOME AZF LOCUS MICRODELETIONS IN INFERTILE MEN: RESULTS OF A SINGLE-CENTER CLINICAL STUDY IN UZBEKISTAN

[1]Sabitova Z. A. ORCID ID 0009-0000-2055-6063,
[1]Irgashev D. S. ORCID ID 0009-0009-8216-3973,
[2]Yakubov I. ORCID ID 0000-0002-7367-428X,
[3]Ganizhonov P. Kh. ORCID ID 0009-0003-1827-8107

[1]SP Clinic LLC "DOCTOR D – IVF", Tashkent, Republic of Uzbekistan;
[2]Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan;
[3]Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan, e-mail: ganizhonov94@mail.ru

Male infertility affects about 7-8% of men of reproductive age, and genetic factors account for 15-30% of cases, with Y-chromosome AZF microdeletions representing the second most common confirmed genetic cause of azoospermia and severe oligozoospermia after Klinefelter syndrome. Systematic population data on the frequency and spectrum of AZF microdeletions in the Republic of Uzbekistan have not previously been available. The study aimed to determine the frequency and structure of AZFa, AZFb and AZFc microdeletions in infertile men of the Uzbek population compared with fertile men. A total of 681 infertile patients were examined (55 subjects aged 0-17 years and 626 men aged 18 years and older, including 352 with non-obstructive azoospermia and 274 with severe oligozoospermia) together with 147 fertile control men; AZFa, AZFb and AZFc microdeletions were detected by real-time multiplex PCR using a certified test system covering 13 STS markers. AZF microdeletions were detected in 93 of 626 men aged 18 years and older (14.86%; in the paediatric cohort aged 0-17 years, 2 of 55, 3.63%), and in none of the controls (χ^2=24.83; p<0.001 for adults). AZFc involvement predominated (12.94% among adults; isolated AZFc deletion, 9.25% overall), followed by AZFb+c (2.50%), AZFb (1.03%) and AZFa (0.73%), consistent with data from East Asia and India and exceeding average European estimates. The findings support the introduction of standardized molecular genetic AZF screening into Uzbek clinical practice for non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia.

Keywords: male infertility, Y chromosome, AZF microdeletions, azoospermia, oligozoospermia, spermatogenesis, Uzbekistan

Введение

Бесплодие – состояние, при котором супружеская пара не способна зачать ребёнка после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции; мужской фактор участвует не менее чем в 30-50% таких случаев [1-3]. По данным глобального анализа бремени болезней, число мужчин со сниженной фертильностью в мире в 2019 г. достигло около 56,5 млн человек, а прирост распространённости с 1990 по 2019 г. составил 76,9% [2]. Для Центрально-Азиатского региона, включая Республику Узбекистан, систематизированные эпидемиологические и генетические данные о мужском бесплодии остаются крайне ограниченными и появились в литературе лишь в последние годы [4; 5].

Генетические причины ответственны за 15-30% случаев мужского бесплодия, а их доля последовательно увеличивается по мере внедрения стандартизированной молекулярной диагностики [6]. Среди верифицированных генетических причин второе место после синдрома Клайнфельтера занимают микроделеции региона AZF (azoospermia factor) длинного плеча Y-хромосомы, обнаруживаемые у 2-10% мужчин с нарушениями сперматогенеза и до 15-20% пациентов с азооспермией и тяжёлой олигозооспермией [7]. Регион AZF подразделяется на три субрегиона – AZFa, AZFb и AZFc [8], образование делеций в которых связано с неаллельной гомологичной рекомбинацией между протяжёнными палиндромными и ампликонными структурами мужского специфичного региона Y-хромосомы (MSY) [9-11]. Клиническое значение типа делеции принципиально различно: полные делеции AZFa и AZFb ассоциированы с крайне неблагоприятным прогнозом получения сперматозоидов при микрохирургической экстракции (микро-TESE), тогда как делеции AZFc совместимы с успешным получением сперматозоидов в 50-60% случаев [12-14].

Частота и спектр AZF-микроделеций демонстрируют значительную межпопуляционную вариабельность: от 8-12% в Европе до 10-15% в Индии и 10,8-10,9% в странах Восточной Азии. Отсутствие локально валидированных данных делает некорректным прямой перенос усреднённых зарубежных оценок на узбекскую популяцию и ограничивает возможности рационального планирования диагностических и лечебных алгоритмов [15-17].

Цель исследования – определить частоту и структуру микроделеций локусов AZFa, AZFb и AZFc Y-хромосомы у мужчин с бесплодием в узбекской популяции в сопоставлении с фертильными мужчинами группы контроля.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в формате обсервационного аналитического исследования на базе клиники «Доктор Д» (г. Ташкент). Всего обследовано 828 человек, из которых на носительство микроделеций локуса AZF Y-хромосомы обследован 681 пациент с клинически верифицированным диагнозом мужского бесплодия. Обследованные лица основной группы были стратифицированы по возрасту на две подгруппы: первую составили 55 лиц детского и подросткового возраста 0-17 лет (средний возраст 12,68±1,36 года (M±SD)), вторую – 626 мужчин 18 лет и старше (средний возраст 30,80±5,33 года (M±SD)). Пациенты второй подгруппы дополнительно дифференцированы по степени угнетения сперматогенеза: 352 (56,2%) пациента с необструктивной азооспермией и 274 (43,8%) пациента с тяжёлой олигозооспермией (концентрация сперматозоидов менее 5 млн/мл). Оценку эякулята проводили дважды в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения по лабораторному исследованию и обработке эякулята человека (6-е издание, 2021 г.) [18]; азооспермию верифицировали с обязательным исследованием осадка эякулята после центрифугирования.

Группу контроля составили 147 фертильных мужчин узбекской национальности с документально подтверждённой нормоспермией по всем параметрам спермограммы и рождением здоровых детей в анамнезе.

Критерии включения в основную группу: мужской пол, клинически верифицированное бесплодие (необструктивная азооспермия или тяжёлая олигозооспермия по данным двукратной спермограммы), узбеки по национальности, наличие информированного согласия. Критерии исключения: обструктивные формы азооспермии, перенесённые операции на органах мошонки, орхит и травмы яичек в анамнезе, приём гонадотоксичных препаратов, установленные хромосомные синдромы. Все пациенты основной группы и мужчины группы контроля являлись представителями узбекской популяции.

Биологическим материалом служила периферическая венозная кровь, взятая в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводили с использованием комплекта «ПРОБА-РАПИД-

ГЕНЕТИКА» (Р-021/4). Детекцию микроделеций AZFa, AZFb и AZFc выполняли методом качественной мультиплексной полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием сертифицированной тест-системы «Делеции локуса AZF» (регистрационное удостоверение РЗН № 2014/2078, производство НПО «ДНК-Технология», Россия) на амплификаторе «ДТпрайм» [19]. Аналитическая панель включала 13 неполиморфных STS-маркеров (sY84, sY86, sY615 – AZFa; sY127, sY134, sY142 – AZFb; sY254, sY255, sY1197, sY1125, sY1206, sY242, sY1291 – AZFc), а также маркер гена SRY и внутренний контроль амплификации. Каждый запуск сопровождался положительным и отрицательным контролями; результаты интерпретировали только при корректном срабатывании контрольных параметров.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете IBM SPSS Statistics 26.0 и OpenEpi 3.01. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами (n, %). Сравнение частот между независимыми группами проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; при ожидаемых частотах менее 5 применяли точный критерий Фишера. Критический уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 681 обследованного пациента основной группы микроделеции локуса AZF выявлены у 95 человек. Поскольку критерий бесплодия применим только к мужчинам репродуктивного возраста, основным показателем частоты AZF-микроделеций при мужском бесплодии следует считать значение для мужчин 18 лет и старше – 93 из 626 (14,86%); в отдельно рассматриваемой педиатрической когорте (0-17 лет), направленной на скрининг по поводу крипторхизма и задержки полового развития, делеции выявлены у 2 из 55 (3,63%). В контрольной группе фертильных мужчин (n=147) патологических делеций Y-хромосомы не выявлено ни в одном случае; межгрупповые различия оказались статистически значимыми (χ^2=23,16; p<0,001) (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, абсолютно доминирующим типом нарушений явились делеции региона AZFc (9,25% от общей выборки), тогда как изолированные делеции AZFa (0,73%) и AZFb (1,03%) встречались значительно реже. Комбинированная делеция AZFb+c зарегистрирована у 2,50% пациентов, сочетание всех трёх субрегионов (AZFa+b+c) – у единственного пациента (0,15%). Полученная суммарная частота (13,95%) сопоставима с данными систематических обзоров по странам Восточной Азии (10,8-10,9%) и Индии (10-15%), незначительно превышая среднеевропейские показатели (8-12%), что указывает на относительно высокую региональную распространённость данной патологии в изучаемой узбекской когорте.

При сопоставлении возрастных подгрупп основной группы (табл. 2) в педиатрической и подростковой когорте (0-17 лет, n=55) микроделеции обнаружены лишь у 2 из 55 обследованных (3,63%), исключительно в виде изолированной делеции AZFc, тогда как во взрослой когорте (≥18 лет, n=626) частота составила 14,86% (χ^2=5,30; p=0,021).

Таблица 1

Частота и спектр микроделеций локуса AZF у пациентов основной группы и фертильных мужчин группы контроля

Тип делеции	Основная группа, n=681 (n)	Основная группа (%)	Контроль, n=147 (n)	Контроль (%)	Критерий	P
AZFa	5	0,73	0	0,0	тчФ	0,592
AZFb	7	1,03	0	0,0	тчФ	0,614
AZFc	63	9,25	0	0,0	χ^2	<0,001
AZFa+c	2	0,29	0	0,0	тчФ	1,000
AZFb+c	17	2,50	0	0,0	тчФ	0,054
AZFa+b+c	1	0,15	0	0,0	тчФ	1,000
Всего	95	13,95	0	0,0	χ^2	<0,001

Примечание: тчФ – точный критерий Фишера (применён при ожидаемых частотах менее 5); χ^2 – критерий χ^2 Пирсона. Составлено автором на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты микроделеций AZF
в возрастных подгруппах основной группы

Тип делеции	Группа 1, 0-17 лет, n=55 (n)	Группа 1 (%)	Группа 2, ≥18 лет, n=626 (n)	Группа 2 (%)	Критерий	P
AZFa	0	0,0	5	0,80	тчФ	1,000
AZFb	0	0,0	7	1,12	тчФ	1,000
AZFc	2	3,63	61	9,74	χ^2	0,13
AZFa+c	0	0,0	2	0,32	тчФ	1,000
AZFb+c	0	0,0	17	2,72	тчФ	0,386
AZFa+b+c	0	0,0	1	0,16	тчФ	1,000
Всего	2	3,63	93	14,86	χ^2	0,021

Примечание: тчФ – точный критерий Фишера (применён при ожидаемых частотах менее 5); χ^2 – критерий χ^2 Пирсона. Составлено автором на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 3

Частота микроделеций AZF по субрегионам у мужчин 18 лет и старше
в сравнении с группой контроля

Субрегион AZF	Мужчины ≥18 лет, n=626 (n)	Основная группа (%)	Контроль, n=147 (n)	Контроль (%)	Критерий	P
AZFa	8	1,28	0	0,0	тчФ	0,364
AZFb	25	3,99	0	0,0	тчФ	0,008
AZFc	81	12,94	0	0,0	χ^2	<0,001
Всего	93	14,86	0	0,0	χ^2	<0,001

Примечание: тчФ – точный критерий Фишера (применён при ожидаемых частотах менее 5); χ^2 – критерий χ^2 Пирсона. Составлено автором на основе полученных данных в ходе исследования.

Различия по частоте отдельных субрегионов между возрастными подгруппами статистически значимыми не были (все p>0,05), что, вероятно, обусловлено малым объёмом педиатрической выборки и ограниченной статистической мощностью для редких событий, а также особенностями формирования данной когорты (назначение генетического скрининга детям преимущественно при тяжёлых формах криптохизма и задержке полового развития, а не по критерию патоспермии).

Учитывая выявленные различия в претестовой вероятности обнаружения генетических аномалий между возрастными подгруппами, дальнейший углублённый сравнительный анализ с группой фертильных мужчин проводился исключительно на когорте пациентов второй подгруппы (18 лет и старше, n=626) как наиболее клинически однородной и сопоставимой с контролем по критерию реализованной или планируемой репродуктивной функции.

Стратификация по субрегионам среди взрослых пациентов (табл. 3) подтвердила абсолютное преобладание вовлечения субрегиона AZFc – 81 случай (12,94% от выборки взрослых, 87,1% от всех выявленных микроделеций), что полностью согласуется с молекулярным механизмом формирования данного типа перестроек: регион AZFc содержит протяжённые ампликонные палиндромные структуры (P3/P1) с внутрисемейственной идентичностью более 99,9%, создающие субстрат для неаллельной гомологичной рекомбинации по типу b2/b4-делеций. Напротив, регион AZFa, лишённый крупных палиндромов и формирующий делеции за счёт рекомбинации ретровирусных последовательностей HERVyq1/HERVyq2, поражался существенно реже – у 8 пациентов (1,28%), различия с контролем не достигли статистической значимости (точный критерий Фишера, p=0,364), тогда как по AZFb (3,99%; точный критерий Фишера, p=0,008) и AZFc (12,94%; χ^2=21,25;

p<0,001) различия с контролем были статистически достоверны.

Полученное распределение

(AZFc > AZFb+c > AZFb > AZFa)

воспроизводит закономерность, описанную в крупных зарубежных сериях: мультицентровое китайское исследование на 1808 пациентах и японская работа на 1030 пациентах показали аналогичное доминирование AZFc при низкой частоте изолированных AZFa; сопоставимая структура отмечена и для бразильской и американской когорт [20; 21]. Систематический обзор индийских популяций также подтверждает общий паттерн AZFc>AZFb>AZFa при сохраняющейся межисследовательской гетерогенности, обусловленной различиями критериев включения пациентов и состава используемых STS-панелей.

С клинической точки зрения выявленное распределение имеет значимые практические следствия. Делеции AZFa и AZFb, ассоциированные с полной потерей герминативного эпителия и синдромом «только клетки Сертоли», сопряжены с практически нулевой вероятностью получения сперматозоидов методом микро-TESE, что обосновывает отказ от инвазивных хирургических вмешательств у данной категории пациентов в пользу альтернативных репродуктивных стратегий. Делеции AZFc, напротив, совместимы с очаговым сохранением сперматогенеза и успешным получением сперматозоидов в 50-60% случаев, что делает обоснованным направление таких пациентов на микро-TESE с последующим ИКСИ в специализированных центрах. Обязательным компонентом ведения всех пациентов с подтверждёнными AZF-делециями является генетическое консультирование пары с учётом облигатной передачи Y-хромосомного дефекта сыновьям при использовании собственной спермы.

Ограничениями настоящего исследования являются одноцентровый дизайн, ретроспективный характер части клинических данных и относительно небольшой объём педиатрической подгруппы, что снижает статистическую мощность для оценки редких вариантов делеций в данной когорте. Дальнейшие многоцентровые исследования с расширенным картированием границ делеций и анализом исходов вспомогательных репродуктивных технологий позволят уточнить прогностическую модель для узбекской популяции.

Выводы

1. Частота микроделеций локуса AZF Y-хромосомы среди мужчин 18 лет и старше с бесплодием составила 14,86% (93 из 626), тогда как в группе фертильных мужчин делеции не выявлены ни в одном случае (χ^2=24,83; p<0,001); в отдельно проанализированной педиатрической когорте (0-17 лет) частота составила 3,63% (2 из 55).

2. В структуре выявленных нарушений абсолютно доминировало вовлечение субрегиона AZFc (87,1% всех выявленных делеций у взрослых; изолированная делеция AZFc – 9,25% от общей выборки), тогда как изолированные делеции AZFa (0,73%) и AZFb (1,03%) встречались значительно реже.

3. Среди мужчин 18 лет и старше частота микроделеций достигла 14,86%, статистически значимо превышая аналогичный показатель в педиатрической и подростковой подгруппе 0-17 лет (3,63%; χ^2=5,30; p=0,021).

4. Различия с группой контроля по частоте делеций AZFb и AZFc были статистически значимыми (p=0,008 и p<0,001 соответственно), тогда как по AZFa значимых различий не установлено (точный критерий Фишера, p=0,364).

5. Полученная частота и структура AZF-микроделеций в обследованной узбекской когорте сопоставимы с данными Восточной Азии и Индии и обосновывают целесообразность внедрения стандартизированного молекулярно-генетического скрининга AZF-региона в рутинную клиническую практику при необструктивной азооспермии и тяжёлой олигозооспермии.

Проведённое исследование впервые предоставляет систематизированные данные о частоте и спектре микроделеций AZF-региона Y-хромосомы у мужчин с бесплодием, обследованных в специализированной клинике г. Ташкента (Республика Узбекистан). Установленная частота (14,86% среди мужчин 18 лет и старше) и выраженное преобладание делеций AZFc отражают универсальные молекулярные механизмы нестабильности мужского специфичного региона Y-хромосомы и в целом согласуются с данными зарубежных популяционных исследований. Полученные результаты формируют основу для оптимизации диагностического алгоритма мужского бесплодия, рационального планирования инвазивных вмешательств и вспомогательных репродуктивных технологий, а также стандартизации медико-генетического консультирования пациентов с генетически обусловленными формами нарушения сперматогенеза в Узбекистане.

Список литературы

1. Eisenberg M. L., Esteves S. C., Lamb D. J., Hotaling J. M., Giwercman A., Hwang K., Cheng Y. S. Male infertility // Nat

Rev Dis Primers. 2023. Vol. 9. Is. 1. P. 49. DOI: 10.1038/s41572-023-00459-w.

2. Huang B., Wang Z., Kong Y., Jin M., Ma L. Global, regional and national burden of male infertility in 204 countries and territories between 1990 and 2019: an analysis of global burden of disease study // BMC Public Health. 2023. Vol. 23. Is. 1. P. 2195. DOI: 10.1186/s12889-023-16793-3.

3. Задубенко Д. В., Туфуминова Я. С., Лебедева Л. П. Мужское бесплодие в Центральной Азии: первое сообщение из региона // Проблемы репродукции. 2025. Т. 31(3). С. 92-98. DOI: 10.17116/repro20253103192.

4. Mukhamejan M., Shamshudinov T., Alchinbayev M., Tabynbayev N., Dursun M., Kussainova A., Kassym L., Tsigengagel O., Zhambylov N., Semenova Y. Long-Term Epidemiological Trends and Regional Disparities in Male Infertility in Central Asia (1991–2023) // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2026. Vol. 23. Is. 4. P. 466. DOI: 10.3390/ijerph23040466.

5. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // Nat Rev Urol. 2018. Vol. 15. Is. 6. P. 369-384. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3.

6. Sudhakar D.V.S., Shah R., Gajbhiye R.K. Genetics of Male Infertility – Present and Future: A Narrative Review // J Hum Reprod Sci. 2021. Vol. 14. Is. 3. P. 217-227. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_115_21.

7. Rozen S. G., Marszalek J. D., Irenze K., Skaletsky H., Brown L. G., Oates R. D., Silber S. J., Ardlie K., Page D. C. AZFc deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes // Am J Hum Genet. 2012. Vol. 91. Is. 5. P. 890-896. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.09.003.

8. Vogt P. H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kiesewetter F., Köhn F. M., Schill W. B., Farah S., Ramos C., Hartmann M., Hartschuh W., Meschede D., Behre H. M., Castel A., Nieschlag E., Weidner W., Gröne H. J., Jung A., Engel W., Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11 // Hum Mol Genet. 1996. Vol. 5. Is. 7. P. 933-943. DOI: 10.1093/hmg/5.7.933.

9. Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Brown L. G., Minx P. J., Cordum H. S., Waterston R. H., Wilson R. K., Silber S., Oates R., Rozen S., Page D. C. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men // Nat Genet. 2001. Vol. 29. Is. 3. P. 279-286. DOI: 10.1038/ng757.

10. Repping S., Skaletsky H., Lange J., Silber S., Van Der Veen F., Oates R. D., Page D. C., Rozen S. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure // Am J Hum Genet. 2002. Vol. 71. Is. 4. P. 906-922. DOI: 10.1086/342928.

11. Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P. J., Cordum H. S., Hillier L. D., Brown L. G., Repping S., Pyntikova T., Ali J., Bieri T., Chinwalla A., Delehaunty K., Delehaunty A., Du H., Fewell G., Fulton L., Fulton R., Graves T., Hou S.-F., Latrielle P., Leonard S., Mardis E., Maupin R., McPherson J., Miner T., Nash W., Nguyen C., Ozersky P., Pepin K., Rock S., Rohlfing T., Scott K., Schultz B., Strong C., Tin-Wollam A., Yang S.-P., Waterston R. H., Wilson R. K., Rozen S., Page D. C. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // Nature. 2003. Vol. 423. Is. 6942. P. 825-837. DOI: 10.1038/nature01722.

12. Punjani N., Kang C., Schlegel P.N. Clinical implications of Y chromosome microdeletions among infertile men // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020. Vol. 34. Is. 6. P. 101471. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101471.

13. Krausz C., Navarro-Costa P., Wilke M., Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State of the art 2023 // Andrology. 2024. Vol. 12. Is. 3. P. 487-504. DOI: 10.1111/andr.13514.

14. Brannigan R. E., Hermanson L., Kaczmarek J., Kim S. K., Kirkby E., Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024) // J Urol. 2024. Vol. 212. Is. 6. P. 789-799. DOI: 10.1097/JU.0000000000004180.

15. Zhu X.-B., Gong Y.-H., He J., Guo A.-L., Zhi E.-L., Yao J.-E., Zhu B.-S., Zhang A.-J., Li Z. Multicentre study of Y chromosome microdeletions in 1,808 Chinese infertile males using multiplex and real-time polymerase chain reaction // Andrologia. 2017. Vol. 49. Is. 5. DOI: 10.1111/and.12662.

16. Iijima M., Shigehara K., Igarashi H., Kyono K., Suzuki Y., Tsuji Y., Kobori Y., Kobayashi H., Mizokami A. Y chromosome microdeletion screening using a new molecular diagnostic method in 1030 Japanese males with infertility // Asian J Androl. 2020. Vol. 22. Is. 4. P. 368-371. DOI: 10.4103/aja.aja_97_19.

17. Waseem A. S., Singh V., Makker G. C., Trivedi S., Mishra G., Singh K., Rajender S. AZF deletions in Indian populations: original study and meta-analyses // J Assist Reprod Genet. 2020. Vol. 37. Is. 2. P. 459-469. DOI: 10.1007/s10815-019-01661-0.

18. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. Geneva: WHO Press, 2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787

19. Аксельрод Э. В., Миронов К. О., Михайленко Д. С., Ефремов Г. Д., Перепечин Д. В., Алексеев Б. Я. Разработка и апробация методики на основе мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения клинически значимых микроделеций в Y-хромосоме // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63(2). С. 124-128. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-2-124-128.

20. Stahl P. J., Masson P., Mielnik A., Marean M. B., Schlegel P. N., Paduch D. A. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia // Fertil Steril. 2010. Vol. 94. Is. 5. P. 1753-1756. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.006.

21. Franchim C. S., Soares-Junior J. M., Serafini P. C., Monteleone P. A. A., Coccuzza M. S., Zanardo E. A., Montenegro M. M., Dias A. T., Kulikowski L. D., Baracat E. C. Efficacy of MLPA for detection of Y-chromosome microdeletions in infertile Brazilian patients // J Assist Reprod Genet. 2020. Vol. 37. Is. 5. P. 1251-1259. DOI: 10.1007/s10815-020-01777-8.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.