

ДЕЛЕЦИИ ЛОКУСА AZF

ДЕЛЕЦИИ ЛОКУСА AZF

НАБОР РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЛЕЦИЙ AZF-ЛОКУСА МЕТОДОМ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ. ГЕНЕТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ДЕЛЕЦИИ ЛОКУСА AZF (РЗН № 2014/2078)

Достоверно установлено, что мужское и женское бесплодие встречается с одинаковой частотой; примерно в трети случаев имеет место сочетание женского и мужского бесплодия [1].

Мужское бесплодие – нарушение мужской репродуктивной функции, выражающееся в неспособности мужчины иметь потомство. Наиболее распространенным и эффективным методом оценки мужской фертильности в настоящее время признана спермограмма. Однако этот метод не позволяет выявить причину нарушений. В 30–50 % случаев олигозооспермия, азооспермия и прочие серьезные проблемы имеют генетическую причину [2]. Генетические нарушения часто встречаются в случае бесплодного брака и могут не только реализовываться через нарушения сперматогенеза, но и приводить к эндокринным расстройствам, анатомическим нарушениям половых органов. Скорость и точность постановки диагноза в данном случае имеет большое значение для того, чтобы не терять годы на неэффективное лечение.

Согласно письму МЗ РФ от 11 апреля 2003 года № 2510/3797-03-32, среди факторов, приводящих к мужскому бесплодию, выделяют генетические факторы, для выявления которых рекомендуется генетическая диагностика.

Наиболее часто встречающиеся генетические факторы, которые могут приводить к мужскому бесплодию, это делеции Y-хромосомы в регионе, названном **«фактор азооспермии» (AZF)**.

Локус AZF находится в эухроматиновой области длинного плеча Y-хромосомы, картирован в сегменте Yq11.22-23 и содержит большое количество генов, ответственных за выработку и развитие сперматозоидов. В этом регионе были обнаружены как крупные делеции, обнаруживаемые с помощью цитогенетических методов, так и большое количество микроделеций.

Следует учитывать, что **микроделеции в локусах AZF – это делеции, не выявляемые с помощью цитогенетического анализа**, но они могут приводить к широкому спектру нарушений фертильности у мужчин: от легкого снижения количества сперматозоидов до полного отсутствия половых клеток в семенных канальцах (синдром «только клетки Сертоли»). Делеции AZF-локуса стоят на втором месте по частоте встречаемости среди всех генетических причин мужского бесплодия (после нарушений кариотипа). Микроделеции локуса хромосомы Y обнаруживаются в среднем в 10-15 % случаев азооспермии и в 5–10 % случаев олигозооспермии тяжелой степени.

Методика выявления микроделеций Y-хромосомы

Согласно руководству Laboratory guidelines for the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletion (EMQN) (1999 г.), для проведения данного вида исследований рекомендуется использовать определенные STS-маркеры (sequence-tagged sites – высококонсервативные уникальные последовательности ДНК), локализованные на длинном плече Y-хромосомы в различных областях AZF-локуса. Отсутствие у пациента какого-либо маркера или группы маркеров свидетельствует о делеции соответствующей области AZF-локуса (рис. 1).

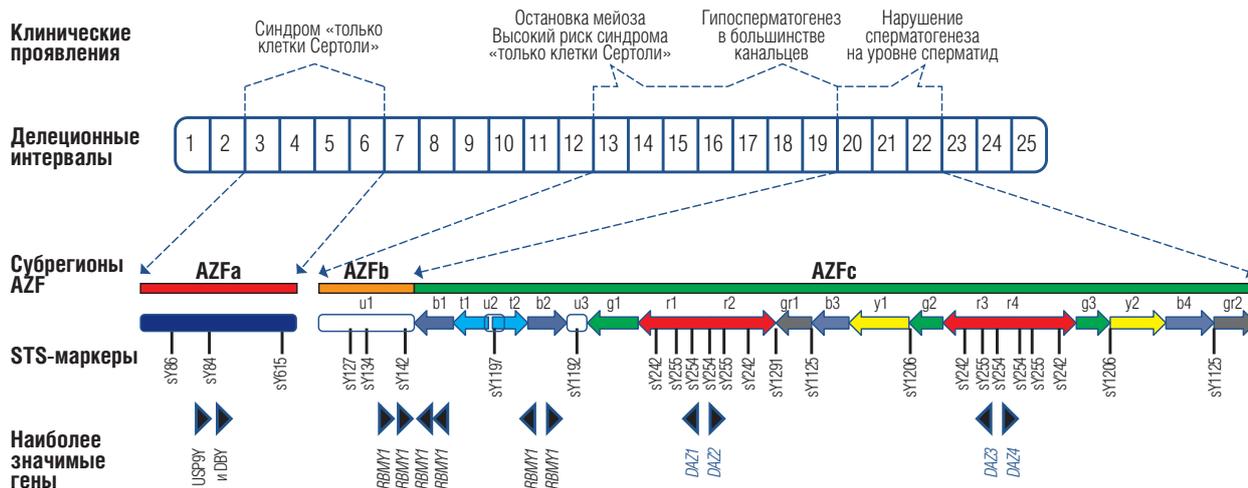


Рис. 1. Схематическое изображение локуса AZF и локализация основных STS-маркеров

Делеции AZF-локуса и вспомогательные репродуктивные технологии

Молекулярно-генетический анализ микроделеций Y-хромосомы позволяет установить причину бесплодия и имеет большое значение при медико-генетическом консультировании благодаря широкому распространению и доступности методов по преодолению бесплодия.

Ряд хирургических процедур может быть использован для извлечения сперматозоидов у пациентов с азооспермией. Эти процедуры включают в себя аспирацию сперматозоидов из придатка яичка (PESA) или аспирацию сперматозоидов из ткани яичка (TESA). Полученные путем биопсии сперматозоиды можно криоконсервировать и/или использовать для дальнейшего цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выявление делеций AZF-локуса позволяет оценить вероятность обнаружения сперматозоидов при биопсии яичка [3], что необходимо для выбора правильной тактики лечения.

При выявлении генетических причин бесплодия, особенно в случае неполных AZF-делеций, возможно его преодоление с помощью метода ЭКО/ИКСИ (от ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection – введение сперматозоида в цитоплазму ооцита). Первоначально ИКСИ была предложена для преодоления тяжелых форм мужского бесплодия. Однако с течением времени показания к этой манипуляции существенно расширились, поэтому поиск делеций в локусе AZF в настоящее время становится рутинной диагностикой для выявления этиологии нарушений сперматогенеза при планировании программы ЭКО.

Следует учитывать, что в случае зачатия делеция Y-хромосомы обязательно передается по мужской линии всем сыновьям мужчины [4]. В литературе имеются сообщения о том, что у сыновей размер микроделеций может быть более обширен и даже достигать размера полной делеции. Это показывает необходимость диспансерного наблюдения за мальчиками, рожденными после применения ИКСИ у отцов с микроделециями в Y-хромосоме, для оценки их фертильного статуса [5]. Также таким детям может быть рекомендовано проведение криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте [6].

У пациентов с обширными микроделециями при проведении ЭКО возможно использовать метод предимплантационной генетической диагностики для переноса в матку только эмбрионов женского пола, что позволит предотвратить передачу делеции потомству[E1].

Структура AZF-локуса

Локус AZF условно разделен на три субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc. В каждом субрегионе локализованы гены, вовлеченные в контроль сперматогенеза. Делеции, имеющие клинические проявления в виде тяжелой олигозооспермии и азооспермии, могут затрагивать один локус AZF или более.

Субрегион AZFa содержит три гена – UTY, USP9Y и DBY. В случае делеции генов USP9Y и DBY у мужчин диагностируют азооспермию с синдромом «только клетки Сертоли», соответственно при полной делеции всего локуса наблюдается тот же феномен. Данный субрегион не содержит повторяющихся последователь-

ностей, и его делеции встречаются с низкой частотой (примерно 5 % от всех микроделеций Y-хромосомы) [7]. Маркеры, позволяющие выявлять делеции этого субрегиона, имеют обозначения sY84, sY86 и sY615.

Считается, что даже одного непалиморфного STS-маркера достаточно для идентификации делеции в субрегионе AZFa, но увеличение количества маркеров повышает точность диагностики и поэтому рекомендуется использование хотя бы двух маркеров – sY84 и sY86 [8].

Отсутствие обоих маркеров практически со 100 %-й вероятностью свидетельствует о полной делеции AZFa-субрегиона [8]. У пациентов с полной делецией AZFa (отсутствие обоих генов субрегиона AZFa-USP9Y и DBY) практически всегда наблюдается синдром «только клетки Сертоли» первого типа, который характеризуется полным отсутствием клеток сперматогенного ряда в семенных канальцах [9]. В случае полной делеции субрегиона AZFa не рекомендуется выполнять процедуры по выделению сперматозоидов, так как исход процедуры TESA для мужчин с таким типом делеции крайне неблагоприятен.

Субрегион AZFb содержит последовательности, представленные в одной копии, и высокоповторяющиеся прямые и инвертированные палиндромные последовательности. В данном субрегионе картирован ген RBMY, который является высококопийным геном (от 30 до 40 копий), при этом некоторые из этих копий являются псевдогенами. Делеции одной копии или нескольких копий гена RBMY выявляются у мужчин с азооспермией или тяжелой олигозооспермией.

Интересно, что, хотя копии RBMY-гена обнаружены и в других областях Y-хромосомы, функциональные копии генов RBMY, скорее всего, имеются только в AZFb-субрегионе, так как при микроделециях этого участка продукты, кодируемые генами RBMY, не узнаются специфичными антителами. Делеции локуса AZFb встречаются примерно в 16 % среди всех микроделеций Y-хромосомы [10].

Большое значение для диагностики имеет полная делеция AZFb-субрегиона. В соответствии с указаниями European Academy of Andrology (EAA) и European Molecular Genetics Quality Network (EMQN), в подавляющем большинстве случаев при отсутствии двух маркеров (sY127 и sY134) имеется полная делеция AZFb-региона. В случае полной делеции AZFb, а также делеции AZFb с затрагиванием AZFa обычно наблюдаются тяжелые нарушения сперматогенеза с высоким риском синдрома «только клетки Сертоли». В случае дистальной делеции AZFb и AZFc нарушения сперматогенеза могут быть менее тяжелыми. При полной делеции AZFb-субрегиона может присутствовать задержка созревания сперматозоидов в ходе сперматогенеза, результат TESA при этом неблагоприятный.

Делеции **субрегиона AZFc** встречаются чаще всего (до 60 % всех микроделеций Y-хромосомы). Протяженность данного субрегиона составляет примерно $3,5 \times 10^6$ нуклеотидных пар, он состоит в основном из блоков высокоповторяющихся последовательностей, которые организованы в палиндромные структуры, часто подвергающиеся делециям [11].

В этом участке находится семейство генов DAZ (Deleted in Azoospermia, гены, делетированные при азооспермии), представленное несколькими различными генами. У мужчин при сохранении двух DAZ-генов нарушения спермограммы менее выражены, чем у пациентов, у которых отсутствуют все четыре гена.

Для делеции **b2/b4** субрегиона AZFc высокоспецифичны два маркера: sY254 и sY255, в случае этой делеции теряются все копии гена DAZ [8]. Гистологическая картина яичка может быть различной, редко может наблюдаться синдром «только клетки Сертоли» второго типа, при котором в семенных канальцах присутствует только незначительное число клеток сперматогенного ряда [12]. На гистологических биоптатах яичка обнаруживаются области сохраненного сперматогенеза.

В локусе AZFc был описан новый тип Y-делеций, так называемая **gr/gr-делеция**, [13; 14] при которой наблюдается делеция маркера sY1291. При этой делеции выпадает половина субрегиона AZFc, что приводит к изменению количества копий генов, расположенных внутри этой области. У носителей gr/gr-делеций в 7 раз повышен риск развития олигозооспермии, также есть данные, что наличие этой делеции повышает риск развития герминогенных опухолей яичка [15].

AZFc-микроделеции обычно не столь губительны для сперматогенеза, как мутации в локусах AZFa или AZFb. Об этом свидетельствует тот факт, что у 2/3 пациентов с делециями в субрегионе AZFc при биопсии яичка могут быть получены сперматозоиды для последующего их использования в процедуре ЭКО. Кроме того, в литературе есть сведения о случаях отцовства у пациентов с AZFc-делециями и олигозооспермией. В то же время, все попытки получения тестикулярных сперматозоидов у пациентов с делециями регионов AZFa и AZFb не дали положительных результатов.

В совокупности, исследования генетических причин мужского бесплодия выявили следующие закономерности:

- ❖ делеции Y-хромосомы наиболее часто встречаются у мужчин с азооспермией (8–12 %), далее – у мужчин с олигозооспермией (7 %);
- ❖ делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов > 5 млн/мл (около 0,7 %);
- ❖ делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70 %), далее – в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30 %), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5 %);
- ❖ полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом, синдромом клеток Сертоли и сперматогенным блоком. Полная делеция субрегиона AZFc приводит к различному фенотипу: от азооспермии до олигозооспермии [9, 16–18].

Показания к генетическому анализу

В соответствии с Клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов по мужскому бесплодию, 2016 г. при генетических факторах бесплодия может быть рекомендовано следующее (табл. 1):

Таблица 1. Рекомендации Европейского общества урологов, 2016

Рекомендации:	Класс рекомендации
Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (<5 млн сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на наличие микроделеций Y-хромосомы	A
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (билатеральное отсутствие семявыносящего протока, унилатеральное отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутации гена муковисцидоза (CFTR)	A
Генетическое консультирование является обязательным как для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании были найдены генетические дефекты, так и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней	A
Не рекомендуется проводить тестирование мужчин на наличие микроделеций Y-хромосомы, если назначена процедура ИКСИ при обструктивной азооспермии, поскольку она предполагает нормальный сперматогенез.	A
Информировать мужчин с микроделцией Y-хромосомы и их партнерш, которым назначена процедура ИКСИ, что микроделеции могут быть наследованы сыновьями	A
Стандартный анализ кариотипа может быть рекомендован всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (сперматозоиды <10 млн сперматозоидов/мл), которым может быть назначена процедура ЭКО	B

Генетический анализ проводится:

- ❖ в комплексе диагностических методов при обследовании бесплодной пары;
- ❖ для решения вопроса о выборе адекватных способов преодоления бесплодия;
- ❖ для оценки вероятности выделения сперматозоидов при операциях открытой биопсии яичка с последующей экстракцией сперматозоидов (TESE) или при аспирации содержимого придатка яичка (MESA), а также чрескожных аспирационных оперативных вмешательствах на придатке яичка (PESA) или яичке (TESA).
- ❖ для оценки риска нарушений фертильности у сыновей мужчин с выявленными делециями AZF.

Использование молекулярно-генетического тестирования позволяет:

- ❖ поставить этиологически корректный диагноз, а не констатировать имеющиеся симптомы;
- ❖ избежать ненужного, неэффективного и часто дорогостоящего эмпирически назначаемого лечения;
- ❖ способствовать ожидаемой беременности и рождению здорового ребенка даже при наличии генетических аномалий благодаря правильно выбранному методу вспомогательной репродуктивной технологии;
- ❖ сократить сроки обследования.

Компания «ДНК-Технология» разработала набор реагентов для определения делеций AZF локуса методом ПЦР в режиме реального времени «Генетика наследственных заболеваний. Делеции локуса AZF». (табл. 2 и 3). В аналитическую панель включены 13 непалиморфных маркеров, позволяющих выявлять делеции во всех локусах AZF, идентификация гена SRY для подтверждения наличия короткого плеча Y-хромосомы и флуоресцентный маркер для автоматической проверки положения стрипа в приборе.

Таблица 2. Технические характеристики и состав набора реагентов

Количество тестов в наборе	24 теста
Формат реагентов	Раскапанный
Раствор Taq-полимеразы	4 пробирки (по 500 мкл)
Масло минеральное	4 пробирки (по 1,0 мл)
Смесь для амплификации, запечатанная парафином	24 стрипа по 8 пробирок (по 20 мкл)
Положительный контрольный образец	на 1 пробирка (150 мкл)
Материал для анализа	Цельная кровь
Срок годности	12 месяцев
Температура хранения	+2... +8 °C

Таблица 3. Состав стрипов «Делеции локуса AZF», цветовая маркировка и каналы детекции продуктов амплификации

№ пробирки	Канал детекции			Цвет буфера	Цвет парафина
	Fam	Hex	Rox		
1	sY134	sY242	—	Бесцветный	Белый
2	sY142	sY255	—		
3	sY615	sY254	—		
4	sY1125	sY84	—		
5	sY1197	sY86	Маркер		
6	sY1206	sY127	—		
7	sY1291	—	—		
8	SRY	KBM	—		

Технология:

полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени (качественный мультиплексный анализ).

Реагенты для выделения ДНК:

- «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА»;
- «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА».

Минимальное количество ДНК для анализа:

Количество анализируемой ДНК должно быть не менее 1,0 нг на амплификационную пробирку, что соответствует $C_p \leq 32,0$ на канале детекции КВМ (Hex) в соответствующей пробирке после проведения амплификации. При использовании меньшего количества ДНК ($C_p > 32,0$ на канале детекции КВМ (Hex)) возможно получение недостоверного результата.

Для проведения анализа необходимы следующие расходные материалы и оборудование: штатив и насадка на микроцентрифугу (вортекс) для стрипованного пластика.

Преимущества набора реагентов «Генетика наследственных заболеваний. Делеции локуса AZF»:

- использование нескольких флуоресцентных красителей позволяет сократить количество пробирок, поскольку появляется возможность одновременно регистрировать результаты разных реакций амплификации, проходящих в одной пробирке;
- флуоресцентная метка Rox – «Маркер» предназначена для определения положения стрипованных пробирок (стрипов) в плашке. После прохождения амплификации программа сравнивает заданное оператором расположение с пробирок с реальным положением маркера – исключение ошибок оператора и риска получения некорректных результатов анализа;
- КВМ – исключение ошибок преаналитического этапа в случае недостаточного для анализа количества взятого материала;
- готовый файлы с параметрами тестов – максимальное упрощение работы оператора.

Оборудование, необходимое для проведения анализа

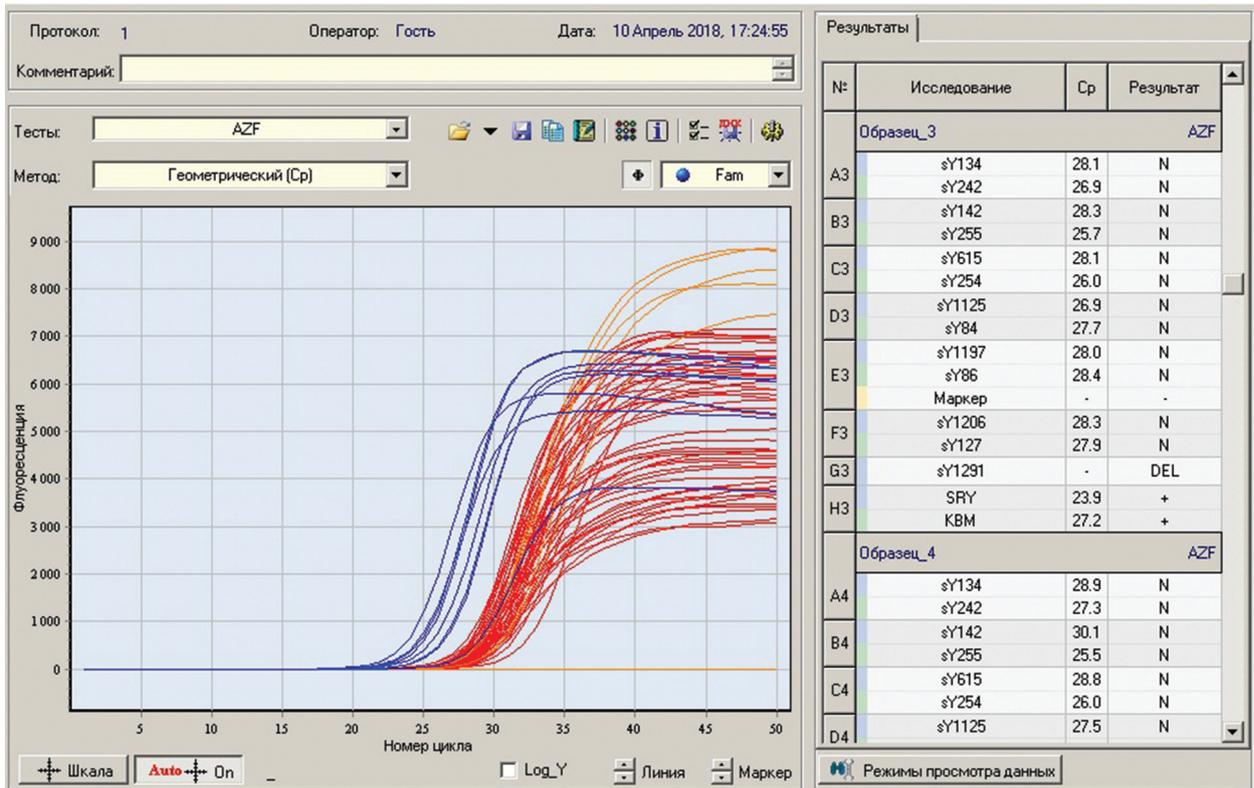
Набор реагентов предназначен для использования в лабораториях, оснащенных **детектирующими амплификаторами для ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (приборы серии «ДТ» производства ООО «НПО ДНК-Технология»): «ДТлайт», «ДТпрайм» и «ДТ-96» (рис. 2).**



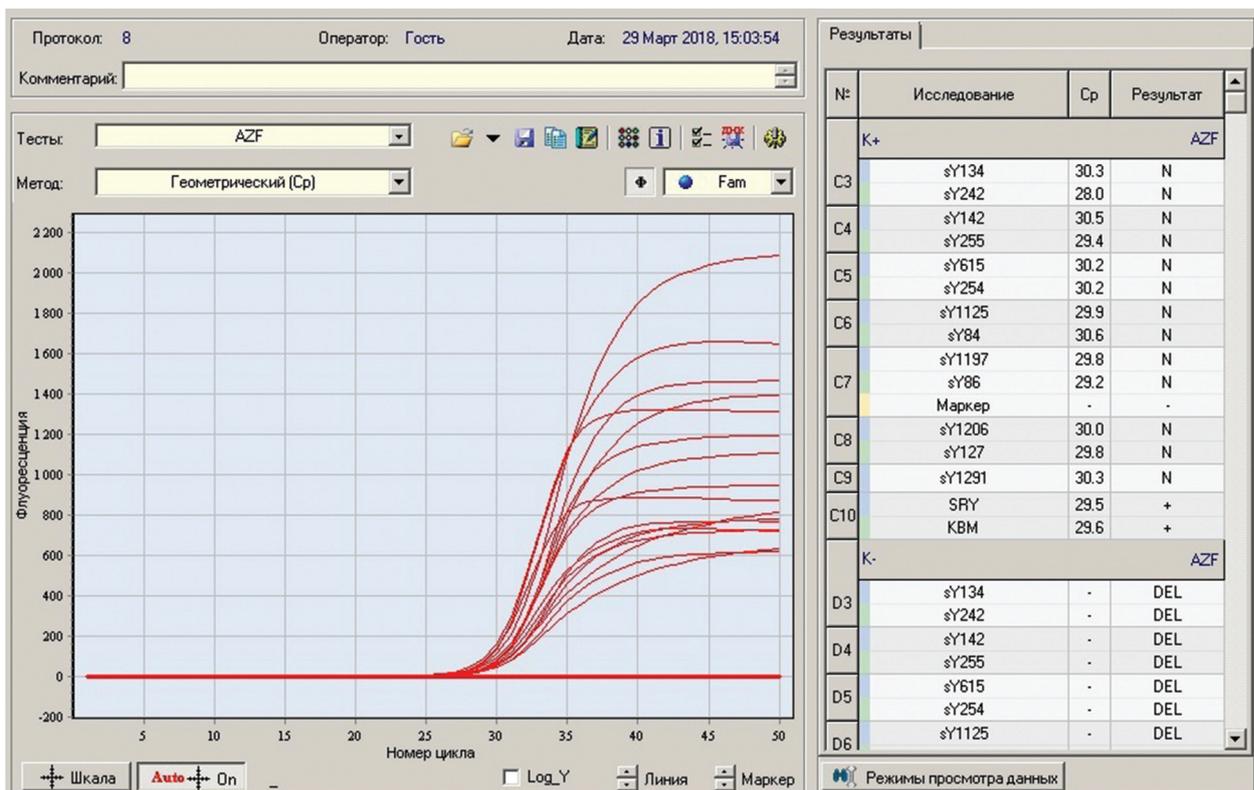
Рис. 2. Приборы серии «ДТ» производства компании «ДНК-Технология»

Приборы **серии «ДТ»** оснащены специально разработанным русскоязычным программным обеспечением, поддерживающим **автоматическую** обработку данных и выдачу результатов исследования в удобной для интерпретации форме (рис. 3). Уникальные технические характеристики приборов позволяют сократить время амплификации до 1 часа 20 минут, а общее время проведения анализа – до 2 часов 30 минут. Это значительно экономит время исследования и обеспечивает высокую пропускную способность лаборатории.

А



Б



В **Определение делеций AZF локус методом ПЦР в режиме реального времени.**
Генетика наследственных заболеваний.

Дата 10 Апрель 2018, 17:24:55
 Номер пробирки
 Ф.И.О. пациента
 Пол
 Возраст
 Организация
 Врач
 Примечание



Информация о лаборатории

Идентификатор образца: Образец_3

№	Название маркера	Локус	Результат
1	sY86	AZFa	■ Норма
2	sY84	AZFa	■ Норма
3	sY615	AZFa	■ Норма
4	sY127	AZFb	■ Норма
5	sY134	AZFb	■ Норма
6	sY142	AZFb	■ Норма
7	sY1197	AZFc	■ Норма
8	sY254	AZFc	■ Норма
9	sY255	AZFc	■ Норма
10	sY1291	AZFc	■ Делеция
11	sY1125	AZFc	■ Норма
12	sY1206	AZFc	■ Норма
13	sY242	AZFc	■ Норма

Г **Определение делеций AZF локус методом ПЦР в режиме реального времени.**
Генетика наследственных заболеваний.

Дата 29 Март 2018, 15:03:54
 Номер пробирки
 Ф.И.О. пациента
 Пол
 Возраст
 Организация
 Врач
 Примечание



Информация о лаборатории

Идентификатор образца: K+

№	Название маркера	Локус	Результат
1	sY86	AZFa	■ Норма
2	sY84	AZFa	■ Норма
3	sY615	AZFa	■ Норма
4	sY127	AZFb	■ Норма
5	sY134	AZFb	■ Норма
6	sY142	AZFb	■ Норма
7	sY1197	AZFc	■ Норма
8	sY254	AZFc	■ Норма
9	sY255	AZFc	■ Норма
10	sY1291	AZFc	■ Норма
11	sY1125	AZFc	■ Норма
12	sY1206	AZFc	■ Норма
13	sY242	AZFc	■ Норма

Д Определение делеций AZF локус методом ПЦР в режиме реального времени. Генетика наследственных заболеваний.

Дата 29 Март 2018, 15:03:54
 Номер пробирки
 Ф.И.О. пациента
 Пол
 Возраст
 Организация
 Врач
 Примечание



Информация о лаборатории

Идентификатор образца: К–

№	Название маркера	Локус	Результат
1	sY86	AZFa	■ Делеция
2	sY84	AZFa	■ Делеция
3	sY615	AZFa	■ Делеция
4	sY127	AZFb	■ Делеция
5	sY134	AZFb	■ Делеция
6	sY142	AZFb	■ Делеция
7	sY1197	AZFc	■ Делеция
8	sY254	AZFc	■ Делеция
9	sY255	AZFc	■ Делеция
10	sY1291	AZFc	■ Делеция
11	sY1125	AZFc	■ Делеция
12	sY1206	AZFc	■ Делеция
13	sY242	AZFc	■ Делеция

Рис. 3. Результаты анализа в формате Rt (приборы серии «ДТ») с использованием набора реагентов «Генетика наследственных заболеваний. Делеции локуса AZF»:

А, Б – анализ оптических измерений (канал Fam) для исследуемых (А) и контрольных образцов (Б);

В-Д – бланки выдачи результатов анализа: для пациента (В), положительного (Г) и отрицательного (Д) контролей.

Интерпретация результатов проводится в соответствии с таблицей 4.

Таблица 4. Интерпретация результатов ПЦР-анализа

(А – исследуемые образцы, Б – отрицательный и положительный контроли)

А	Результат (Ср)	Результат (качественный)	Интерпретация результат
Выявление микроделеций sY134 – sY1291			
	$C_p \leq 37,0$	«N»	Отсутствие делеции
	$C_p > 37,0$	«нд»	Сомнительный результат
	Ср не указан	«DEL»	Наличие делеции
Контроль принадлежности к мужскому полу (SRY)			
	$C_p \leq 37,0$	«+»	Обнаружен ген половой принадлежности SRY
	$C_p > 37,0$	«нд»	Сомнительный результат
	Ср не указан	«-»	Не обнаружен ген половой принадлежности SRY

N – норма, DEL – делеция

Б

	Исследование	Ср	Результат
«К-»	sY134 – sY1291	Ср не указан	«DEL»
	SRY		
	KBM		
«К+»	sY134 – sY1291	Ср указан	«N»
	SRY		
	KBM		

N – норма, DEL – делеция

Рекомендуемые дополнительные исследования:

- исследование кариотипа,
- спермограмма,
- консультация генетика,
- ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек,
- пара также должна рассмотреть возможность преемплантационной диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черных В. Б., Курило Л. Ф., Гоголевская И. К., Гришина Е. М., Сорокина Т. М., Зенкин М. А., Матушевский И. А., Василенко Л. М., Шилейко Л. В., Лукашева Л. И., Цветкова Т. Г., Евграфов О. В. Комплексное клиничко-генетическое обследование пациентов с азооспермией или олигозооспермией неясной этиологии // Проблемы репродукции. – 2001 – Т. 7. – № 3. – С. 58-63.
2. Stefan N., Fritsche A., Haring H., Stumvoll M. Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – № 5. – P. 1143-1148.
3. Ghorbian S. Routine diagnostic testing of Y chromosome deletions in male infertile and subfertile // Gene. – Vol. 503. – № 1. – P. 160-164.
4. Foresta C., Ferlin A., Gianaroli L., Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples // Eur J Hum Genet. – 2002. – Vol. 10. – № 5. – P. 303-312.
5. Stuppia L., Gatta V., Calabrese G., Guanciali Franchi P., Morizio E., Bombieri C., Mingarelli R., Sforza V., Frajese G., Tenaglia R., Palka G. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11 // Hum Genet. – 1998. – Vol. 102. – № 5. – P. 566-570.
6. Krausz C., McElreavey K. Y chromosome and male infertility // Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. – 1999. – Vol. 4. – P. E1-8.
7. Silber S. J., Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome // Hum Reprod Update. – 2002. – Vol. 8. – № 3. – P. 217-229.
8. Simoni M., Bakker E., Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004 // Int J Androl. – 2004. – Vol. 27. – № 4. – P. 240-249.
9. Foresta C., Moro E., Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis // Endocr Rev. – 2001. – Vol. 22. – № 2. – P. 226-239.
10. Курило Л. Ф. Y-хромосома, AZF-микроделеции и идиопатическое бесплодие у мужчин (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2001. – № 5.
11. Navarro-Costa P., Goncalves J., Plancha C. E. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility // Hum Reprod Update. – Vol. 16. – № 5. – P. 525-542.
12. Luetjens C. M., Gromoll J., Engelhardt M., Von Eckardstein S., Bergmann M., Nieschlag E., Simoni M. Manifestation of Y-chromosomal deletions in the human testis: a morphometrical and immunohistochemical evaluation // Hum Reprod. – 2002. – Vol. 17. – № 9. – P. 2258-2266.
13. Choi J., Song S. H., Bak C. W., Sung S. R., Yoon T. K., Lee D. R., Shim S. H. Impaired spermatogenesis and gr/gr deletions related to Y chromosome haplogroups in Korean men // PLoS One. – Vol. 7. – № 8. – P. e43550.
14. Repping S., Skaletsky H., Brown L., van Daalen S. K., Korver C. M., Pyntikova T., Kuroda-Kawaguchi T., de Vries J. W., Oates R. D., Silber S., van der Veen F., Page D. C., Rozen S. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection // Nat Genet. – 2003. – Vol. 35. – № 3. – P. 247-251.
15. Nathanson K. L., Kanetsky P. A., Hawes R., Vaughn D. J., Letrero R., Tucker K., Friedlander M., Phillips K. A., Hogg D., Jewett M. A., Lohynska R., Daugaard G., Richard S., Chompret A., Bonaiti-Pellie C., Heidenreich A., Olah E., Geczi L., Bodrogi I., Ormiston W. J., Daly P. A., Oosterhuis J. W., Gillis A. J., Looijenga L. H., Guilford P., Fossa S. D., Heimdal K., Tjilundin S. A., Liubchenko L., Stoll H., Weber W., Rudd M., Huddart R., Crockford G. P., Forman D., Oliver D. T., Einhorn L., Weber B. L., Kramer J., McMaster M., Greene M. H., Pike M., Cortessis V., Chen C., Schwartz S. M., Bishop D. T., Easton D. F., Stratton M. R., Rapley E. A. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor // Am J Hum Genet. – 2005. – Vol. 77. – № 6. – P. 1034-1043.
16. Ширшов В. Н. Современное состояние проблемы мужского бесплодия: обзор клинических рекомендаций европейской ассоциации урологов. // Клиническая практика. – 2016. – № 1. – С. 39-49.
17. Christopher L. R., et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance – challenges and future research opportunities. // Human Reproduction Update. – 2017. – Vol. 23. – № 6. – P. 660-680.
18. Jungwirth A., et al. EAU Guidelines on Male Infertility. // European Association of Urology, 2016

Внимание! Информация, содержащаяся в рекламном буклете, может не совпадать с актуальной версией спецификации на указанный продукт. Версия 051-3.



Контакты офиса:

ООО «ДНК-Технология» Адрес: Москва, Варшавское шоссе, д. 125 Ж, корп. 6
Тел./факс: +7 (495) 640-17-71 www.dna-technology.ru, mail@dna-technology.ru

Телефон горячей линии:

8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный)