

УДК: 616.681-007.41: 576.316

AZF ДЕЛЕЦИИ У ХРОСОМОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С КРИПТОРХИЗМОМ

Султанова Шахризада Талаббековна¹, Фроянченко Галина Александровна²

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КРИПТОРХИЗМИ БОР БУЛГАН БОЛАЛАР ВА УСМИРЛАРДА Y-ХРОСОМОМАНИНГ AZF ДЕЛЕЦИЯСИ

Султанова Шахризада Талаббековна¹, Фроянченко Галина Александровна²

1 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

AZF DELETION OF THE Y CHROMOSOME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CRYPTORCHIDISM

Sultanova Shahrizada Talabbekovna¹, Froyanchenko Galina Aleksandrovna²

1 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: sultanova_69@mail.ru

Резюме. Текширувда крипторхизми бор болалар ва усмирларда Y хромосома AZF делециясини полимераз занжир реакцияси тахлили натижалари курсатилган. Крипторхизмнинг асоратли шакллари бор беморларда тахлил утказилган: икки томонлама абдоминал шакли анорхизм/монорхизм; крипторхизмнинг тестикула хажмининг кучли ифодаланган камайиши билан биргаликда келиши (микроорхидизм); крипторхизмнинг гипоспадия билан биргаликда кушилиб келиши. Текшириш натижасида 7 та куридан утказилган беморнинг 4 тасида Y хромосоманинг AZF делецияси аникланди. Полимераз занжир реакцияси текширувининг юқори информативлиги ушбу гуруҳ беморларда AZF делециясининг тарқалганлигини аниқлаш имконини беради.

Калит сўзлар: AZF локус, Y хромосома микроделецияси, гипогонадизм, крипторхизм, гипоспадия.

Abstract. The study presents the results of PCR analysis of AZF Y chromosome deletions in boys and adolescents with complaints of cryptorchidism. The analysis was carried out in a small group of patients with the so-called complicated forms of cryptorchidism: 2-sided abdominal form anorchism/monorchism; a combination of cryptorchidism with a pronounced decrease in the volume of the testicles (microorchidism); combination of cryptorchidism with hypospadias. As a result of the study, AZF deletions of the Y chromosome were detected in 4 out of 7 examined patients. The high information content of the PCR study indicates the possible prevalence of AZF deletions in this category of patients

Keywords: AZF locus, Y chromosome microdeletions, hypogonadism, cryptorchidism, hypospadias.

Актуальность исследования. Y-хромосома - одна из самых небольших в геноме человека, содержит немногим более 86 генов, наиболее значимым из которых является ген SRY, служащий генетическим «включателем» для развития организма по мужскому типу. В отличие от других, Y хромосома подвержена высокой скорости мутирования, при этом фенотипические проявления таких мутаций могут проявляться ограниченными симптомами, связанными с развитием мужских признаков или не проявляться вообще [1,2,5,6]. С 1976 г., когда в дистальном участке длинного плеча Y – хромосомы был описан генный комплекс мужской фертильности, делеции (потери) этого локуса, называемого фактором азооспермии (AZF) активно исследуются. Ранее считалось, что кроме азооспермии других фенотипических проявлений делеции AZF не имеют, однако ряд публикаций в 2017-2021 гг., где приводятся клинические данные носителей делеций показывают, что это далеко не так. У пациентов с делециями AZF намного чаще, чем у лиц с бесплодием без делеций, встречаются крипторхизм, гипоспадия, микроорхидизм и гипогонадизм. Более того, существует гипотеза высказанная Skakkebeak в 2001г. об общем генетическом факторе развития крипторхизма, гипоспадии, азооспермии и рака яичка (TDS-синдром тестикулярной дисгенезии), присутствующем на Y- хромосоме [1,3,4,8,9,10].

Цель исследования: анализ структуры AZF-локуса Y-хромосомы у мальчиков и подростков с нарушением полового развития.

Материалы и методы исследования. Анализ проведен в небольшой группе пациентов с так называемыми осложненными формами крипторхизма - когда после углубленного обследования предполагалась 2-х сторонняя абдоминальная форма крипторхизма, либо отсутствие одного или обоих яичек (анорхизм/монорхизм); при сочетании крипторхизма с выраженным уменьшением объема тестикул (микроорхидизм); когда крипторхизм сочетался с эктопией расположения уретры - гипоспадией. Всего из 120 обращений в РСНПМЦ по поводу отсутствия яичек в мошонке в течении 2022 года на такие осложненные случаи пришлось 7 наблюдений (табл.1). Проведено общеклиническое, общее и специальное андрологическое исследование .

Оценка физического развития обследуемых проводилась по данным антропометрических измерений, которые проводились по унифицированной методике путем распределения по центильным таблицам в соответствии с возрастом и полом. Индекс массы тела (ИМТ) определялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998) [7]. Объем яичек, определяли, используя орхидометр Прадера. Половое развитие оценивалось в соответствии с классификацией стадий полового созревания по Таннеру в модификации Д.М.Скородок, О.Н.Савченко (1984) [7].

Гормональное исследование - определение тестостерона фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов проведено иммунохимическим методом.

Для определения локализации и объема тестикул при необходимости проведено УЗИ органов малого таза, магнитно-резонансная томография абдоминальной области.

Таблица 1. Результаты углубленного обследования мальчиков и подростков с нарушениями полового развития и анализом микроделеций Y хромосомы, включая анализ структуры AZF-локуса

№	Пациент, клинический статус	Диагноз	кариотип	Делеция Y	Делетированный маркер	Гормональное исследование		
						Тестостерон (нмоль/л)	ФСГ (мМе/мл)	ЛГ- (мМе/мл)
1	А., 4г. 11 мес SDS роста - 1.7 V testes 2 ml penis 2 sm G1	2-х сторонний К, Состояние после орхиопексии Гипоплазия тестикул, Гипоспадия	45,X, (40%) 46X,del (Y)(qter).	AZFa AZFb AZFc	sY86, sY84, sY615, sY127, sY134, sY142 sY1197, sY254 sY255, sY1291s sY1125, sY1206 sY242 (del AZF a-c)	0.51 Норма (0.10-1.12)	0.63 норма (0.2-2.8)	0.45 Норма (0.1-1.3)
2	Ш., 11 лет 6 мес SDS роста + 1.0 V testes - abs penis 3 sm G1	2-х сторонний крипторхизм, Гипоплазия обоих тестикул	46 XY	AZFc	sY1291	0.7 Норма (0.10-2.37)	0.71 норма (0.4-4.6)	0.96 Норма (0.1-7.8)
3	Р., 18 лет р 8,0 sm V testes -2 G1	Состояние после 2-х сторонней орхиопексии. Гипоплазия обоих тестикул	46 XY	отсутствует		0.60 Норма (0.98-38.5)	0,47 норма (1.55-12.4)	0,66 норма (1.7-8.6)
4	С., 18 лет р - 8 sm V testes -3 G1	Гипогонадотропный гипогонадизм .Гипоплазия тестикул	46,XY qh+	AZFa AZFb AZFc	sY86 sY134 sY1197	0,087 Норма (0.98-38.5)	0,38 норма 1.55-12.4)	0,4 норма (1.7-8.6)
5	М. 1.5 года SDS роста +0.1 testes -abs, penis 3 sm G1	2-х сторонний крипторхизм, анорхизм (?)	46 XY	отсутствует		0.31 норма (0.10-1.12)	0.43 норма (0.2-2.8)	0.52 Норма (0.1-1.3)
6	М, 4 года 2 мес. SDS роста +0.1 testes -abs, penis 3 sm G1	Состояние после 2-х сторонней орхиопексии. Крипторхизм	46 XY	AZFc	sY242	0.4 норма (0.10-1.12)	0.43 Норма 0.2-2.8	0.81 Норма (0.1-1.3)
7	М. 5 мес	2-х сторонний крипторхизм, Эктодермальная дисплазия	46 XY	отсутствует		0.09 норма (0.10-1.12)	0.84 норма (0.2-2.8)	1.35 норма (0.1-1.3)

Примечание. В таблице представлены средние значения для данного возраста

Всем пациентам предварительно проведено стандартное цитогенетическое обследование с дифференциальной G окраской хромосом.

Молекулярно-генетический анализ для выявления AZF делеций Y хромосомы проводился исследованием следующих STS-маркеров: AZFa: sY86, sY84, sY615; AZFb: sY127, sY134, sY142; AZFc: sY242, sY254, sY255, sY1197, sY1206, sY1125, sY1291, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческим набором ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия) в лаборатории GENTEX-SERVIS.

Результаты и обсуждение: Результатом ПЦР исследования стало выявление у 4-х из 7 обследованных пациентов AZF делеций Y хромосомы (табл.1). При цитогенетически установленных аномалиях Y у больных, ПЦР исследование подтвердило присутствие структурных изменений Y:

- случай 1, пациент А. - кариотипированием установлен мозаичный кариотип 45,X/46X,del (Y)(qter) (40%/60%), ПЦР исследование выявило полное отсутствие всех исследуемых маркеров a, b и c локусов AZF (табл.1);
- случай 3, пациент Р. - цитогенетически наблюдалось увеличение блока гетерохроматина в длинном плече Y - 46,XY qh+, а при ПЦР исследовании выявлены делеции в a, b и c локусах AZF, маркированных sY86, sY134, sY1197.

В 2-х других случаях делеции AZF выявлены у пациентов с нормальным 46, XY кариотипом:

- случай 2, пациент Ш. - делеция AZF c-локуса с маркером sY1291;
- случай 6, пациент М. - делеция AZF c-локуса с маркером sY242.

Клинические данные у всех обследованных молекулярно-цитогенетическими методами пациентов были сходными (табл. 1), за исключением пациента А., у которого отмечалась задержка роста, характерная для присутствия 45,X клона, а также гипоспадия.

Сделать какое-либо суждение о корреляции клинических данных с установленным у пациентов генетическим статусом, пока представляется возможным, ввиду небольшого числа наблюдений. Фактор выявления AZF делеций был учтен в прогнозе и тактике дальнейшего ведения пациентов, поскольку известно, что делеции AZF генов приводят к гормональной несостоятельности клеток Лейдига и Сертоли в строме и семенных канальцах яичек и их искусственная стимуляция нежелательна. Это несомненно следует учитывать при гормональной коррекции нарушений полового развития. Т.о., в каждом случае, наличие делеций Y у пациента дало возможность педиатру-эндокринологу, хирургу и андрологу более точно вынести суждение о патогенезе К, определить тактику ведения больного и прогноз его состояния.

Выводы. В обследованной группе больных анализ структуры AZF-локуса Y оказался высокоинформативным. Он позволяет детализировать данные цитогенетического обследования при уже выявленных аномалиях Y, обосновывать прогноз и определять дальнейшее лечение пациентов. Высокая частота выявления AZF делеций свидетельствует о возможной распространенности микроаномалий Y у данной категории больных.

Учитывая полученные данные, мы продолжим исследования в данном направлении и однозначно будем рекомендовать тестирование на микроделеции AZF локуса Y хромосомы в осложненных случаях крипторхизма.

Литература:

1. Зобкова Г.Ю., Баранова Е.Е., Донников А.Е. и др. Спектр делеций фактора азооспермии (AZF) у мужчин с нормальным и нарушенным сперматогенезом//Проблемы репродукции. -2017.- № 4. С.109-113.
2. Немцова М.В. Данцев И.С., Михайленко Д.С., Лоран О.Б. Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний//Онкоурология.-2018.- №3.-Т.14. С.92-104.
3. Окулов А.Б., Мираков К.К., Володько Е.А. и др. Крипторхизм - ретроспектива и вопросы настоящего времени. Детская хирургия.- 2017. -Т. 21.- № 4. -С. 202-206.
4. Тавокина Л.В. Мужское бесплодие. Генетические бесплодие//Почки. -2014.-№2 (8) www.mif-ua.com. С.9-13.
5. Тулеева Л.М., Аралбаева А.Н. Роль делеций гена AZF в развитии мужского бесплодия//MEDICINE.-2015. № 7. С.42-45
6. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др . Анализ микроделеций в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований//Медицинская генетика.-2003. - Т.2. №8.-С. 367-379.
7. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков . Москва 2017. 408 с
8. Attalla K., Arnone E., Williot P., Greenfield S. Cryptorchidism: experience and reason//Can J Urol.- 2017 – Vol.24(4). - P8941-8945.

AZF ДЕЛЕЦИИ Y ХРОМОСОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С КРИПТОРХИЗМОМ

Султанова Ш.Т., Фроянченко Г.А.

Резюме. Исследование представляет собой результаты ПЦР анализа делеций AZF Y хромосомы у мальчиков и подростков с жалобами на крипторхизм. Анализ проведен в небольшой группе пациентов с так называемыми осложненными формами крипторхизма: 2-х сторонняя абдоминальная форма анорхизм/моноорхизм; сочетание крипторхизма с выраженным уменьшением объема тестикул (микроорхидизм); сочетание крипторхизма с гипоспадией. В результате исследования у 4-х из 7 обследованных пациентов выявлены AZF делеции Y хромосомы. Высокая информативность ПЦР исследования свидетельствует о возможной распространенности делеций AZF у данной категории больных

Ключевые слова: AZF-локус, микроделеции Y хромосомы, гипогонадизм, крипторхизм, гипоспадия.