

AZF делеции — частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований

В.Б. ЧЕРНЫХ

Медико-генетический научный центр РАМН; Московский государственный медико-стоматологический университет

Представлены современные данные о локусе AZF, его регионах, различных типах их делеций, а также о влиянии структурных перестроек в AZF регионах на сперматогенез и фертильность мужчин.

Ключевые слова: мужское бесплодие, сперматогенез, азооспермия, олигозооспермия, Y-хромосома, AZF-локус, делеции, микроделеции.

Словарь терминов

Локус или регион AZF (Azoospermia Factor, фактор азооспермии) — участок длинного плеча Y-хромосомы человека, содержащий примерно половину ее генов, большинство из которых вовлечены в контроль дифференцировки и развития мужских половых клеток (сперматогенез).

Делеции — вид хромосомных мутаций, характеризующийся потерей какого-либо участка хромосомы. Они могут быть макроскопическими, т.е. выявляемыми при цитогенетическом исследовании, и **микроделециями** (вид микроструктурных перестроек хромосом), обнаруживаемыми с помощью молекулярно-генетических или молекулярно-цитогенетических методов.

Полные AZF делеции — классические AZF делеции, удаляющие один, два или все три AZF субрегиона; могут быть результатом как макроделеций, так и микроделеций Y-хромосомы.

Частичные AZF делеции — микроделеции Y-хромосомы, не полностью удаляющие какой-либо AZF субрегион; наиболее часто встречаются в AZFс субрегионе.

Гаплотип (сокр. от «гаплоидный генотип») — генетическая комбинация генов на одной хромосоме.

Гаплогруппа Y-хромосомы (Y-гаплогруппа) — большая группа схожих гаплотипов Y-хромосомы, имеющих общего предшественника и характеризующихся одинаковыми аллелями в определенных ее локусах (участках).

Генетические факторы являются одной из частых причин аномалий развития и нарушения функции органов репродуктивной системы [1–3]. Частота их встречаемости коррелирует с тяжестью репродуктивной патологии. Так, по крайней мере $1/3$ случаев тяжелых форм бесплодия у мужчин обусловлена генетическими факторами [2]. Причинами бесплодия у мужчин могут являться хромосомные аномалии, микроструктурные перестройки и генные мутации, приводящие к нарушению детерминации пола, дифференцировки и/или развития органов половой системы, ее гормональной дисрегуляции, нарушению сперматогенеза и/или функции сперматозоидов [1–3]. В ряде случаев бесплодие у мужчин обусловлено наличием какого-либо генетического синдрома, при

этом в клинической картине бесплодие либо выступает на первый план, либо не является основным симптомом [3]. Подобные случаи бесплодия являются синдромальными (например, при синдроме Калмана, миотонической дистрофии, болезни Кеннеди и др.).

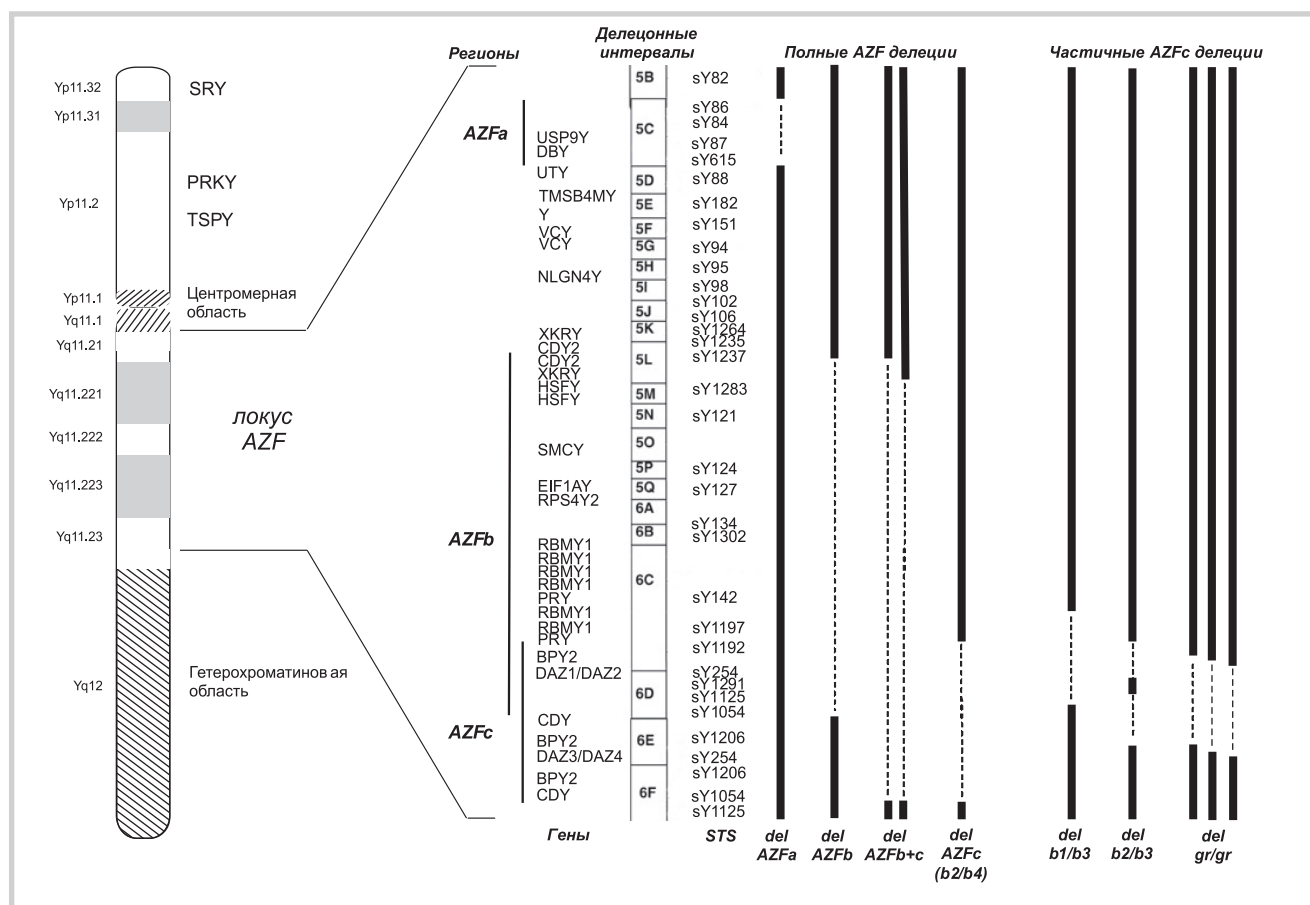
Азооспермия и олигозооспермия тяжелой степени являются наиболее тяжелыми формами мужского бесплодия. Их доля составляет около $1/3$ всех случаев патозооспермии [2, 4–7]. В зависимости от происхождения азооспермию разделяют на обструктивную, вызванную нарушением проходимости семявыносящих путей, и необструктивную (секреторную). В некоторых случаях отмечают сочетание нарушения сперматогенеза различной степени в одном или обоих яичках и полного или неполного, двустороннего или одностороннего нарушения проходимости семявыносящих путей, частой причиной которых являются мутации гена муковисцидоза [2, 3]. Секреторная азооспермия встречается чаще обструктивной, и ее происхождение может быть вызвано различными генетическими и/или средовыми факторами [2]. Помимо хромосомных аномалий, чаще всего представленным синдромом Клайнфельтера или его вариантами, одной из наиболее распространенных генетических причин необструктивной азооспермии или олигозооспермии являются микроделеции Y-хромосомы [1–11].

Микроделеции Y-хромосомы и нарушение сперматогенеза

Микроделеции длинного плеча Y-хромосомы встречаются с частотой примерно 1 на 1000–1500 мужчин и являются одной из наиболее частых генетических причин тяжелых форм нарушения сперматогенеза [2, 6]. Их обнаруживают в среднем у 10–12% мужчин с азооспермией и у 8–9% мужчин с олигозооспермией тяжелой степени [2–14].

Роль делеций длинного плеча Y-хромосомы в этиологии нарушения сперматогенеза и бесплодия у

Черных Вячеслав Борисович
E-mail: chernykh@med-gen.ru; genprelab@mtu-net.ru



Карта Y-хромосомы человека с указанием ее локусов и некоторых генов (слева).

На выноске справа детально показан AZF локус (регион) и его (суб)регионы, гены, делеционные интервалы Y-хромосомы (5B—6F), STS-маркеры, а также наиболее частые типы полных AZF делеций и частичных делеций AZFc региона.

мужчин была впервые наглядно показана в исследовании [15]. Авторы предположили наличие в локусе Yq11 участка, необходимого для сперматогенеза, названного фактором азооспермии (Azoospermia Factor, AZF). Впоследствии с появлением методов молекулярного анализа было подтверждено присутствие на длинном плече Y-хромосомы генов, контролирующей дифференцировку мужских половых клеток, создана карта делеционных интервалов Y-хромосомы [16, 17].

Делеции в локусе AZF могут быть макроделециями, выявляемыми при цитогенетическом исследовании, и микроделециями, обнаруживаемыми молекулярно-генетическими методами. Важно отметить, что делеции в локусе AZF могут быть обусловлены цитогенетическими видимыми перестройками Y-хромосомы: терминальными или интерстициальными делециями, транслокациями, изодисцентрическими, кольцевыми хромосомами или другими структурными перестройками хромосом [2, 6, 8, 9]. Согласно размерам и локализации делеций длинного плеча Y-хромосомы, выделены три региона: AZFa,

AZFb и AZFc [8] (см. рисунок). Для каждого из них выявлены гены-кандидаты, участвующие в контроле сперматогенеза, а также их X-сцепленные и/или аутосомные гомологи [9—11, 18, 19].

Определение нуклеотидной последовательности Y-хромосомы позволило установить строение ее различных эухроматиновых областей [11, 20]. Характерной особенностью Y-хромосомы является наличие в ее длинном плече восьми инвертированных повторов, называемых палиндромами (P1—P8), наиболее протяженный из которых расположен в регионе AZFc [20—22]. Выполненное у мужчин с микроделециями Y-хромосомы высокоразрешающее картирование и секвенирование точек разрыва позволило определить размеры и механизм возникновения различных типов AZF делеций, а также указать на частичную перекрываемость регионов AZFb и AZFc. Установлено, что причиной большинства микроделеций является несбалансированная неаллельная рекомбинация между: последовательностями эндогенного ретровируса HERV15 (делеции AZFa региона); палиндромом P5 и проксимальным

плечом палиндрома P1 (делеции AZFb региона); палиндрами P5 и P4, а также проксимальными и дистальными плечами палиндroma P1 (AZFb+c делеции); прямыми повторами b2 и b4 (полные AZFc делеции) [21—24].

В большинстве случаев не являющиеся полиморфизмами делеции AZF регионов приводят к выраженному нарушению сперматогенеза вплоть до синдрома «только клетки Сертоли» [2, 4—14]. Делеции в локусе AZF могут быть полными, т.е. целиком удаляющими один AZF регион или более, и частичными, если делеции не полностью захватывают какой-либо из трех его регионов. Практически во всех случаях полные AZF делеции являются мутациями *de novo* и приводят к азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени [4—12]. Однако имеются сообщения о редких случаях наследования подобных микроделеций Y-хромосомы естественным путем и после проведения экстракорпорального оплодотворения [25—28].

Наиболее частым типом полных (классических) AZF делеций являются полные AZFc (b2/b4) делеции, доля которых составляет 65—70% от всех полных AZF делеций [4—12]. Второе место по частоте встречаемости (15—20%) занимают делеции, захватывающие регионы AZFc и/или AZFb (AZFb+c и AZFb делеции). Наиболее редко (5—10%) выявляют делеции AZFa региона. В редких случаях обнаруживают другие типы AZF делеций, например, AZFa+b и AZFa+b+c [10—12].

Для полных AZF делеций прослеживается довольно четкая зависимость степени нарушения сперматогенеза от размера и локализации делеций, что может иметь прогностическое значение в плане возможности получения сперматозоидов, пригодных для проведения программ экстракорпорального оплодотворения [4, 29]. Так, отсутствие всего локуса AZF, а также делеции, целиком захватывающие регионы AZFa и/или AZFb, указывают на невозможность получения сперматозоидов [4, 29]. Анализ частичных делеций региона AZFa, который содержит два однокопийных гена (USP9Y или DBY) позволил установить, что тяжесть нарушения сперматогенеза при AZFa делециях обусловлена потерей гена DBY [30, 31]. Делеции части или всего гена USP9Y могут не приводить к нарушению сперматогенеза и наследоваться естественным путем [26].

Регионы AZFb и AZFc содержат примерно по три десятка генов, многие из которых представлены в двух и более копиях [20, 22—24]. Поэтому оценка вклада отдельных генов данных регионов в этиологию и патогенез нарушения сперматогенеза затруднительна. Практически у всех пациентов с делециями AZFb (P5/proximal P1) или AZFb+c (P5/distal P1 и P4/distal P1) отмечают азооспермию вследствие тяжелых нарушений сперматогенеза (синдрома «только клетки Сертоли») [4—6, 8—12]. Обнаружение дан-

ных типов делеций указывает на негативный прогноз в отношении получения сперматозоидов с помощью биопсии яичка [2, 11, 29]. В недавно проведенном исследовании у мужчины с азооспермией была обнаружена делеция проксимальной части региона AZFb, захватывающая палиндром 4 и включающая кандидатный ген HSFY [32]. Спермиологический диагноз и гистологическая картина у мужчин с полными делециями AZFc (b2/b4) варьируют от азооспермии до олигозооспермии, и от синдрома «только клетки Сертоли» до гипосперматогенеза соответственно [4—12]. Как правило, при этом количество сперматозоидов не превышает 1—2 млн в 1 мл. В среднем у 50—70% пациентов с делецией, целиком захватывающей AZFc регион, удается получить сперматозоиды, пригодные для искусственного оплодотворения [28, 29].

Частичные делеции региона AZFc и фертильность мужчин

В отличие от полных, частичные AZFc делеции характеризуются различной степенью влияния на сперматогенез и фертильность, от азооспермии до нормозооспермии [33—41]. Значительная доля перестроек данного региона может наследоваться по мужской линии, являясь микроструктурными полиморфизмами Y-хромосомы [34, 36, 40]. Патогенетическая и клиническая значимость влияния частичных делеций и других изменений AZFc региона на репродуктивную функцию мужчин является одной из наиболее актуальных и активно исследующихся тем в молекулярной андрологии, однако она остается недостаточно изученной.

Результаты исследований Y-хромосомы человека свидетельствуют о том, что ее палиндромная область, располагающаяся в локусе AZF, является наиболее сложноустроенным в отношении протяженных блоков повторяющихся участков (амликонов) участком во всем геноме человека, значительно варьирует по составу и композиции повторов и имеет одну из самых высоких частот мутаций [42].

AZFc регион референсной Y-хромосомы человека содержит 32 гена [20, 42]. Полные его делеции (b2/b4) имеют размер 3,5 млн пар нуклеотидов (п.н.) и приводят к потере 21 гена данного региона [22]. Частичные AZFc делеции могут иметь различную локализацию и размер (от нескольких десятков тысяч до 2 млн п.н. и более; для основных типов их размер составляет 1,6—2,2 млн п.н.), удаляя до $\frac{1}{3}$ и более генов региона [34—36, 42]. В случае сочетания частичной делеции и дупликации AZFc количество генов может быть больше референсного. К настоящему времени описано довольно большое число различных типов частичных AZFc делеций (gr/gr, b1/b3, b2/b3, b3/b4 и др.), а также их подтипов [40—42]. Так, для делеции gr/gr, имеющей размер 1,6 млн п.н., идентифицированы три основных ее типа (g1/g2,

г1/г3 и г2/г4) и шесть ее подтипов, а для делеции b2/b3, имеющей размер 1,8 (2,2) млн п.н., по крайней мере, четыре ее подтипа. Установлено, что в ряде случаев возникновение частичных AZFc делеций связано с предыдущими или последующими инверсиями или дупликациями, происходящими между соответствующими повторами в данном регионе [34, 36, 42]. Так, делеция b2/b3 может произойти после gr/gr инверсии, либо возникнуть в результате b2/b3 инверсии, за которой следует делеция rg/rg [35, 38]. Кроме того, показано, что наличие частичной делеции региона AZFc может предрасполагать к возникновению полной делеции данного региона [43].

Важно отметить, что исследование только STS-маркеров данного региона не всегда позволяет точно определить тип перестройки Y-хромосомы. Вследствие многокопийности оценка числа генов данного региона возможна с помощью анализа однонуклеотидных полиморфизмов (вариантов) для количественного определения генов (DAZ, CDY и др.) данного региона [37, 41]. Проведение настоящего исследования позволяет точнее определить тип микроструктурной перестройки Y-хромосомы.

По данным исследований различных выборок (по этническому составу и состоянию фертильности, показателям концентрации сперматозоидов), частота неполных делеций AZFc региона (gr/gr и b2/b3) варьирует от 2 до 18% [41, 43–48]. По крайней мере для некоторых типов частичных делеций региона AZFc была выявлена их повышенная частота среди мужчин с нарушением сперматогенеза (азооспермия и олигозооспермия) по сравнению с фертильными мужчинами [27, 29, 31, 37]. Однако в ряде исследований не было установлено статистически достоверного различия по частоте выявления частичных AZFc делеций между этими группами [37, 39, 41].

В последние годы начато активное исследование связи между микроструктурными перестройками Y-хромосомы и ее гаплотипом, так как были обнаружены межэтнические различия в частоте встречаемости частичных делеций AZFc региона. Показано, что встречаемость определенных типов неполных AZFc делеций зависит от гаплотипа Y-хромосомы [40]. Большинство мужчин в Евразии, имеющих делецию b2/b3, относятся к N гаплогруппе [35]. Недавние исследования позволили установить, что некоторые гаплогруппы Y-хромосомы, в частности C, DE* и O3e, могут предрасполагать к возникновению делеций gr/gr, тогда как другие, например гаплогруппы O3* и O1*, снижают вероятность их возникновения [48, 49]. Однако пока не удалось выявить фенотипических вариаций среди носителей делеций gr/gr европейского происхождения [41].

Обследование отцов мужчин-носителей микроструктурных перестроек региона AZFc позволило

установить, что последние в значительной доле случаев (не менее 30–50%) являются мутациями *de novo* [48, 49]. Эти данные свидетельствуют о том, что, по крайней мере, $\frac{1}{3}$ всех частичных делеций не являются «нейтральными» полиморфизмами Y-хромосомы, а могут быть причиной или фактором риска нарушения сперматогенеза и снижения фертильности у мужчин. Для оценки характера происхождения Y-микроделеций (мутация *de novo* или унаследованная) необходимо молекулярно-генетическое обследование отца, братьев и других мужчин семьи про-банда.

Заключение

Результаты многочисленных исследований микроделеций Y-хромосомы у мужчин с бесплодием, а также оценка роли генов локуса AZF в дифференцировке и развитии мужских половых клеток убедительно свидетельствуют о высокой значимости генов Y-хромосомы в контроле сперматогенеза у человека. В среде специалистов в области генетики, андрологии, репродуктивной медицины произошло осознание того, что фактор азооспермии является одной из наиболее распространенных причин бесплодия у мужчин, и исследование этих факторов широко вошло в практику, в том числе в России. Молекулярно-генетический анализ Y-хромосомы на наличие классических микроделеций должен быть рекомендован всем мужчинам с азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени. Клиническая значимость частичных AZFc делеций пока точно не определена, поэтому их исследование не является обязательной частью анализа микроделеций Y-хромосомы и пока обсуждается [50]. Важно отметить, что частичные AZFc делеции представляют собой наследуемые полиморфные варианты Y-хромосомы, поэтому их наличие не является показанием выбора пола плода у мужчин в программах экстракорпорального оплодотворения. В отношении классических AZF делеций общепринятые рекомендации по преимплантационной диагностике также отсутствуют.

Очевидно, что, по крайней мере, некоторые типы частичных AZFc делеций представляют генетический фактор, который может предрасполагать к нарушению сперматогенеза и бесплодию, либо являются причиной последних. Фенотипический эффект при этом во многом определяется «генетическим фоном», т.е. состоянием геновой сети контроля гаметогенеза у мужчин. Однако пока поиски факторов, определяющих проявление негативного эффекта частичных AZFc делеций, не увенчались успехом. Дальнейшие исследования позволят выяснить патогенетическую значимость различных типов микроструктурных перестроек Y-хромосомы, а также установить факторы, влияющие на их экспрессивность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Сорокина Т.М., Гришина Е.М. Структура наследственных нарушений репродуктивной системы. Вестн РАМН 2000;5:32—36.
2. Черных В.Б. Генетические факторы мужского бесплодия. Всероссийская научно-практическая конференция «Молекулярные методы диагностики моногенных заболеваний: возможности и перспективы»: Материалы. Мед генетика 2006;2:8—14 (приложение).
3. Foresta C., Ferlin A., Gianaroli L., Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. Eur J Hum Genet 2002;10:5:303—312.
4. Гоголевский П.А., Калугина А.С., Бондарев Д.А. и др. AZF-микроделеции и мужское бесплодие. Андрол и генитал хир 2001;4:73—77.
5. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Анализ микроделеций в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований. Мед генетика 2003;2:8:367—379.
6. Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескоровайная Т.С. и др. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием. Генетика 2006;42:8:1130—1136.
7. Reijo R., Lee T.Y., Salo P. et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat Genet 1995;10:383—393.
8. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996;5:933—943.
9. Vogt P.H. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2005;10:81—93.
10. Foresta C., Moro E., Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev 2001;22:226—239.
11. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Поляков А.В. Y-хромосома, AZF-микроделеции и идиопатическое бесплодие у мужчин. Пробл репрод 2001;7:5:47—58.
12. Ferlin A., Arredi B., Speltra E. et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3:762—770.
13. Simoni M., Bakker E., Eurlings M. et al. Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. Int J Androl 1999;22:292—299.
14. 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;27:240—249.
15. Tiepolo L., Zuffardi O. Localisation of factors controlling spermatogenesis in nonfluorescent portion of the human chromosome Y long arm. Hum Genet 1976;34:119—124.
16. Ma K., Sharkey A., Kirsch S. et al. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. Hum Mol Genet 1992;1:29—33.
17. Vollrath D., Foote S., Hilton A. et al. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. Science 1992;258:52—59.
18. Lahn B.T., Page D.C. Functional coherence of the human Y chromosome. Science 1997;278:5338:675—680.
19. Ferlin A., Moro E., Garolla A., Foresta C. Human male infertility and Y chromosome deletions: role of the AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. Hum Reprod 1999;14:1710—1716.
20. Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J. et al. The male specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature 2003;423:825—837.
21. Sun C., Skaletsky H., Rozen S. et al. Deletion of azoospermia factor a (AZFa) region of human Y chromosome caused by recombination between HERV15 proviruses. Hum Mol Genet 2000;9:2291—2296.
22. Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H., Brown L.G. et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nat Genet 2001;29:279—286.
23. Repping S., Skaletsky H., Lange J. et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. Am J Hum Genet 2002;71:906—922.
24. Ferlin A., Moro E., Rossi A., Foresta C. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. J Med Genet 2003;40:18—24.
25. Chang P.L., Sauer M.V., Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. Hum Reprod 1999;14:2689—2694.
26. Krausz C., Degl'Innocenti S., Nuti F. et al. Natural transmission of USP9Y gene mutations: a new perspective on the role of AZFa genes in male fertility. Hum Mol Genet 2006;15:2673—2681.
27. Page D.C., Silber S., Brown L.G. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. Hum Reprod 1999;14:1722—1726.
28. Oates R.D., Silber S., Brown L.G., Page D.C. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. Hum Reprod 2002;17:2813—2824.
29. Hopps C.V., Mielnik A., Goldstein M. et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod 2003;18:1660—1665.
30. Foresta C., Ferlin A., Moro E. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. Hum Mol Genet 2000;1:9:8:1161—1169.
31. Van Landuyt L., Lissens W., Stouffs K. et al. The role of USP9Y and DBY in infertile patients with severely impaired spermatogenesis. Mol Hum Reprod 2001;7:691—693.
32. Vinci G., Raicu F., Papa L. et al. A deletion of a novel heat shock gene on the Y chromosome associated with azoospermia. Mol Hum Reprod 2005;11:4:295—298.
33. Fernandes S., Huellen K., Goncalves J. et al. High frequency of DAZ1/DAZ2 gene deletions in patients with severe oligozoospermia. Mol Hum Reprod 2002;8:286—298.
34. Repping S., Skaletsky H., Brown L. et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. Nat Genet 2003;35:247—251.
35. Fernandes S., Paracchini S., Meyer L.H. et al. A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup N. Am J Hum Genet 2004;74:180—187.
36. Repping S., van Daalen S.K., Korver C.M. et al. A family of human Y chromosomes has dispersed throughout northern Eurasia despite a 1.8-Mb deletion in the azoospermia factor c region. Genomics 2004;83:6:1046—1052.
37. Machev N., Saut N., Longepied G. et al. Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility. J Med Genet 2004;41:814—825.
38. Ferlin A., Tessari A., Ganz F. et al. Association of partial AZFc region deletions with spermatogenic impairment and male infertility. J Med Genet 2005;42:209—215.

39. Hucklenbroich K., Gromoll J., Heinrich M. et al. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal spermatogenesis. *Hum Reprod* 2005;20:191–197.
40. Vogt P.H. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update* 2005;11:4:319–336.
41. Krausz C., Giachini C., Xue Y. et al. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y-chromosomal background. *J Med Genet* 2008.
42. Repping S., van Daalen S.K., Brown L.G. et al. High mutation rates have driven extensive structural polymorphism among human Y chromosomes. *Nat Genet* 2006;38:4:463–467.
43. Zhang F., Lu C., Li Z. et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet* 2007;44:7:437–444.
44. Lin Y.W., Hsu L.C., Kuo P.L. et al. Partial duplication at AZFc on the Y chromosome is a risk factor for impaired spermatogenesis in Han Chinese in Taiwan. *Hum Mutat* 2007;28:5:486–494.
45. Giachini C., Laface I., Guarducci E. et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Human Genet* 2008.
46. Wu B., Lu N.X., Xia Y.K. et al. A frequent Y chromosome b2/b3 subdeletion shows strong association with male infertility in Han-Chinese population. *Hum Reprod* 2007;22:4:1107–1113.
47. Arredi B., Ferlin A., Speltra E. et al. Y-chromosome haplogroups and susceptibility to azoospermia factor c microdeletion in an Italian population. *J Med Genet* 2007;44:3:205–208.
48. Yang Y., Ma M., Li L. et al. Evidence for the association of Y-chromosome haplogroups with susceptibility to spermatogenic failure in a Chinese Han population. *J Med Genet* 2008;45:4:210–215.
49. Yang Y., Ma M., Li L. et al. Y chromosome haplogroups may confer susceptibility to partial AZFc deletions and deletion effect on spermatogenesis impairment. *Hum Reprod* 2008;23:9:2167–2172.
50. Stouffs K., Tournaye H., Van der Elst J. et al. Do we need to search for gr/gr deletions in infertile men in a clinical setting? *Hum Reprod* 2008;23:5:1193–1199.