

**Рис. 2.34. Структурная организация AR и белка**

(Makridakis et al., 2000; Sasaki et al., 2003).

Действие стероидных гормонов, а именно андрогенов (тестостерона и 5 $\alpha$ -дигидротестостерона), проявляется благодаря **андрогенному рецептору**, который относится к ядерным рецепторам, содержит ДНК-связывающую часть и включает четыре функциональных домена: NH<sub>2</sub>-терминальный домен (TAD), ДНК-связывающий домен (DBD), лиганд-связывающий домен (андроген-связывающий или карбоксил-связывающий) (LBD), петле-видный район (**рис. 2.34**).

Ген **AR** (androgen receptor (dihydrotestosterone receptor)) (MIM 313700) картирован в 1988 г., локализован в q11-12 хромосомы X, содержит восемь экзонов, кодирует белок AR молекулярной массой 110 кДа, содержащий 919 аминокислот (Chang et al., 1988; Lubahn et al., 1988; Trapman et al., 1988; Elhaji et al., 2004; Gottlieb et al., 2004; Holdcraft and Braun, 2004).

NH<sub>2</sub>-терминальный домен (TAD) белка AR кодируется экзоном 1 гена **AR**, содержит автономный центр активации 1. Мутации в NH<sub>2</sub>-терминальном домене встречаются нечасто, большинство из них приводят к образованию стоп-кодона или преждевременной остановке транскрип-

ции. Описаны мутации в 36 различных кодонах NH<sub>2</sub>-терминального домена, среди них миссенс-мутации, точковые мутации, нуклеотидные инсерции, делеции, сдвиг рамки считывания ([www.mcgill.ca/androgendb](http://www.mcgill.ca/androgendb)).

Уникальность домена заключается в том, что в его составе выявлены и описаны два полиморфных сайта – два сегмента тринуклеотидных повторов CAG и GGN, которые кодируют полиглутаминовый и полиглициновый тракты. Эти участки являются полиморфными по длине и варьируют в пределах 11-35 у здоровых носителей в популяции (Kuhlenbaumer et al., 2001). Удлинение или экспансия CAG-повторов (более 40) влияет на структуру и функцию AR, снижая его транскрипционную активность, и наблюдается у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Гентингтона, спинально-бульбарная амиотрофия), при этом длина повторов может варьировать от 38 до 75, что сопровождается частичным дефицитом андрогенов (La Spada et al., 1992) (**рис. 2.35**).

Существует корреляция между сокращением длины CAG-повторов и повышением риска возникновения опухоли молочной железы, простаты, эндометрия (установ-



**Рис. 2.35. Варьирование длины полиглутаминового тракта в AR**

лено, что сокращение длины повторов связано с повышением транскрипционной активности AR) (Giovannuci et al., 1997; Hsing et al., 2000; Spurdle et al., 2005). У некоторых мужчин с идиопатическим бесплодием и аномалиями сперматогенеза (например, болезнь Кеннеди) отмечают снижение активности AR, обусловленное увеличением длины CAG-повторов (Tut et al., 1997; Dowsing et al., 1999; Lim et al., 2001; Mifsud et al., 2001; Wallerand et al., 2001; Patrizio et al., 2001; Dejager et al., 2002; Ferlin et al., 2004; Milatiner et al., 2004).

ДНК-связывающий домен (DBD) кодируется экзоном 2 и частью экзона 3 гена *AR*. Известно около 42 мутаций в 29 различных кодонах (Liu et al., 2003; [www.mcgill.ca/androgendb](http://www.mcgill.ca/androgendb)).

Лиганд-связывающий домен (LBD) кодируется экзонами 5-8 гена *AR*, содержит также автономный центр активации 2 (AF-2). Мутации, выявленные и описанные в этом домене, приводят к различным функциональным нарушениям – потере или нарушению способности рецептора связываться с андрогенами, изменению стероид-связывающей специфичности (Quigley et al., 1995). На сегодня описано 199 различных мутаций в 124 кодонах лиганд-связывающего домена (Giwerzman et al., 2000; Brinkmann, 2001; Elhaji et al., 2004).

В петлевидном районе, который располагается между 622 и 670 аминокислотными остатками, описано только пять мутаций, которые существенно не влияют на функционирование AR (Brinkmann, 2001).

Наибольшее количество мутаций характерно

для ДНК-связывающего и лиганд-связывающего доменов. Известны частичные и полные делеции гена *AR*, а также мутации сплайсинга (Yong et al., 1994; Trifiro et al., 1997).

К наиболее распространенным типам мутаций относятся точковые мутации, инсерции, мутации со сдвигом рамки считывания, мутации, нарушающие процессинг мРНК, а также небольшие делеции. На данный момент известно 605 мутаций в гене *AR* (Gottlieb et al., 2005). Они могут приводить к различным проявлениям синдрома дефицита андрогенов, одной из особенностей которого является нарушение сперматогенеза. Частота мутаций гена *AR* составляет 1/50 000-65 000 новорожденных мальчиков (Jagiello and Atwell, 1962).

Мутации в гене *AR* влияют на репродуктивную функцию, ослабляя действие стероидных гормонов в гонадах и изменяя контроль над выработкой гонадотропинов (McPhaul et al., 1993). Легкие формы нечувствительности к андрогенам могут обуславливать только бесплодие и часто возникают в результате миссенс-мутации в лиганд-связывающем домене. Таким образом, *AR* – ген-кандидат идиопатического бесплодия.

Все нарушения функционирования белка AR можно подразделить на следующие группы: аномалии, нарушающие первичную последовательность AR, и нарушения, которые обусловлены единичными заменами аминокислоты в белке. Первая группа нарушений может возникать вследствие встраивания кодонов (приводят к преждевременному обрыву), сдвига рамки считывания, делеции и инсерции, изменения сплайсинга РНК. Заболевания

**Таблица 2.20. Характерные признаки синдрома нечувствительности к андрогенам, обусловленного мутациями гена AR (цит. по McPhaul and Griffin, 1999)**

| Женщина →         |                                       | ← Мужчина   |   |   |  |  |
|-------------------|---------------------------------------|---|---|---|--|--|
| Признаки          | Здоровая женщина                      | Полная тестикулярная феминизация  | Неполная тестикулярная феминизация  | Синдром Рейфенштейна  | Неполная вирилизация и/или мужское бесплодие                                 | Здоровый мужчина   |
| <b>Внешние</b>    | Нормальный женский фенотип            | Женщина со скудным или отсутствующим оволосением в области лобка и подмышечных впадин                                 | Признаки женского фенотипа преобладают; различная степень клиторомегалии и сращения половых губ | Мужские фенотипические признаки доминируют; гипоспадия                              | Нормальный мужской фенотип   | Нормальный мужской фенотип   |
| <b>Внутренние</b> | Присутствуют матка и фаллопиевы трубы | Матка и фаллопиевы трубы отсутствуют; узкое влагалище заканчивается слепо; производные вольфовых протоков отсутствуют | Матка и фаллопиевы трубы отсутствуют; семявыносящий проток и придатки яичек присутствуют        | Матка и фаллопиевы трубы отсутствуют; различная степень развития вольфовых протоков | Матка и фаллопиевы трубы отсутствуют; нормальное развитие вольфовых протоков | Матка и фаллопиевы трубы отсутствуют; нормальное развитие вольфовых протоков |
| <b>Гонадные</b>   | Яичники                               | Яички расположены интраабдоминально или в толще больших половых губ   | Яички расположены интраабдоминально или в толще больших половых губ                             | Яички обычно расположены в мошонке  | Яички расположены в мошонке  | Яички расположены в мошонке  |

второй группы, наиболее распространенные, в основном встречаются в двух доменах AR – ДНК-связывающем и лиганд-связывающем. Замены в ДНК-связывающем домене приводят к потере способности AR узнавать последовательности-мишени, которые расположены внутри генов, чувствительных к андрогенам, или рядом с ними. Большинство изменений AR обусловлено точковыми мутациями, нарушающими функцию рецептора, что приводит к снижению или ослаблению реакции андрогенов. Несколько таких мутаций выявлено у мужчин со сниженной выработкой сперматозоидов (Giwerzman et al., 2000).

Генетические нарушения, приводящие к изменениям действия стероидных гормонов, обуславливают аномалии развития мужского фенотипа у индивидов с карио-

типом 46,XY и яичками (мужской псевдогермафродитизм). Наиболее распространенную причину возникновения этого патологического состояния представляют нарушения на уровне андрогенного рецептора (синдром нечувствительности к андрогенам) (Aiman and Griffin, 1982; Morrow et al., 1987; Wang et al., 1998; Yong et al., 2003).

Механизм действия AR заключается в регуляции экспрессии генов-мишеней на уровне транскрипции, т. е. AR выступает как транскрипционный регуляторный фактор. AR опосредует действие андрогенов на внутриклеточные механизмы, ответственные за развитие мужских половых признаков и фертильность. Ген AR во время внутриутробного развития плода с кариотипом 46,XY участвует в регуляции развития вольфовых протоков и формировании наружных половых органов по мужскому типу. В пубертат-



**Рис. 2.36. Формы синдрома нечувствительности к андрогенам**

ном периоде AR отвечает за развитие вторичных половых признаков и созревание сперматогенного эпителия.

Известны различные нарушения реализации функции андрогенного рецептора: полное отсутствие рецепторов на поверхности клеток-мишеней, снижение количества рецепторов, изменение связывающей способности рецепторов. Перечисленные дефекты приводят к целому ряду связанных с нарушением полового развития патологических состояний, объединенных под общим названием "**синдром нечувствительности к андрогенам**" (AIS, MIM 300068/312300) (Boehmer et al., 2001a,б; Gottlieb et al., 2005; Kohler et al., 2005; Ledig et al., 2005). Спектр фенотипических проявлений AIS варьирует. У пациентов наблюдают как типично женский фенотип с наличием яичек и отсутствием производных вольфовых и мюллеровых протоков, отсутствием полового оволосения, так и мужской фенотип. Степень функциональной инактивации андрогенного рецептора коррелирует со степенью проявления синдрома. Так, отсутствие или полное блокирование функции рецептора приводят к полной форме AIS-синдрома, а мутации, частично изменяющие активность андрогенного рецептора, вызывают неполную форму AIS-синдрома (McPhaul et al., 1993; Mooney et al., 2003; Gottlieb et al., 2005) (**табл. 2.20**).

Среди известных мутаций в гене AR 70%

случаев семейные и только 30% – возникают *de novo* и сопровождаются соматическим мозаицизмом (Hiort et al., 1998; Melo et al., 2003; Kohler et al., 2005). Мутации в гене AR приводят к полной или частичной нечувствительности клеток-мишеней к андрогенам. Крупные делеции встречаются редко, замена одного нуклеотида вызывает тяжелое нарушение функции андрогенного рецептора или полную инактивацию и даже отсутствие его синтеза. Мутации в стероид-связывающем домене приводят к нестабильности комплекса дигидротестостерон-рецептор, мутации в ДНК-связывающем домене блокируют функцию рецептора как транскрипционного регулятора, стимулирующего экспрессию андроген-индуцируемых генов-мишеней.

Краткая характеристика форм синдрома нечувствительности к андрогенам представлена на **рис. 2.36**, а лежащие в основе них мутации фиксируются на сайте базы данных мутаций в гене AR ([www.mcgill.ca/androgendb](http://www.mcgill.ca/androgendb)).

**Синдром тестикулярной феминизации (CAIS)** представляет наиболее тяжелую форму нечувствительности к андрогенам – полную нечувствительность. У пациентов отмечают женский фенотип при кариотипе 46,XY, наблюдают отсутствие матки, гонады представлены яичками, расположенными в брюшной полости или паховом канале, по-

ловое оволосение скудное или отсутствует, сперматогенез нарушен, семенные каналы содержат только клетки Сертоли (Ahmed et al., 2000; Holterhus et al., 2000; Brinkmann, 2001; Mongan et al., 2002; Hannema et al., 2004). В пубертатном периоде вирилизация не происходит, ароматизация циркулирующих андрогенов приводит к феминизации фенотипа. Существует высокая вероятность малигнизации яичек.

Впервые CAIS описал С. Стегленер в 1817 г., внимание генетиков к этому заболеванию было привлечено в 1912 г. публикацией Х. Диффенбаха, который указал на наследственную природу болезни. В 1937 г. Г. Петтерссон и Г. Бонниер описали пациентов с различными формами патологического состояния, предположив, что все они являются генетическими мужчинами. Термин "тестикулярная феминизация" был предложен Д. Моррисом в 1953 г. для пациентов с женским фенотипом и наличием яичек (Morris, 1953). В 1957 г. А. Прадер, а затем в 1958 г. М. Грюмбах и М. Барр выделили полную и неполную формы тестикулярной феминизации (Fauser, 2003). Заболевание встречается с частотой 1/60 000-65 000 мужчин (Gottlieb et al., 1999, 2004).

Для неполной формы синдрома тестикулярной феминизации (**PAIS**) характерно частичное сохранение чувствительности к андрогенам, что определяет варьирование фенотипа: выявляют пациентов с женским и мужским фенотипом. Наружные половые органы характеризуются I-III степенями маскулинизации; недоразвитие влагалища выражено резче, чем при CAIS. Сперматогенный эпителий развит лучше, чем при синдроме тестикулярной феминизации, присутствуют отдельные незрелые формы сперматозоидов. Высока вероятность возникновения опухолевого процесса в яичках (Pitteloud et al., 2004; Umar et al., 2005).

**Синдром Рейфенштейна** (MIM 312300) относится к PAIS, характеризуется гипоспадией, расщеплением мошонки, крипторхизмом, гинекомастией, бесплодием в связи с нарушением регуляции сперматогенеза андрогенами. Спермиологический анализ показывает отсутствие сперматозоидов, тем не менее в образцах биопсии яичек обнаруживают половые клетки с ми-

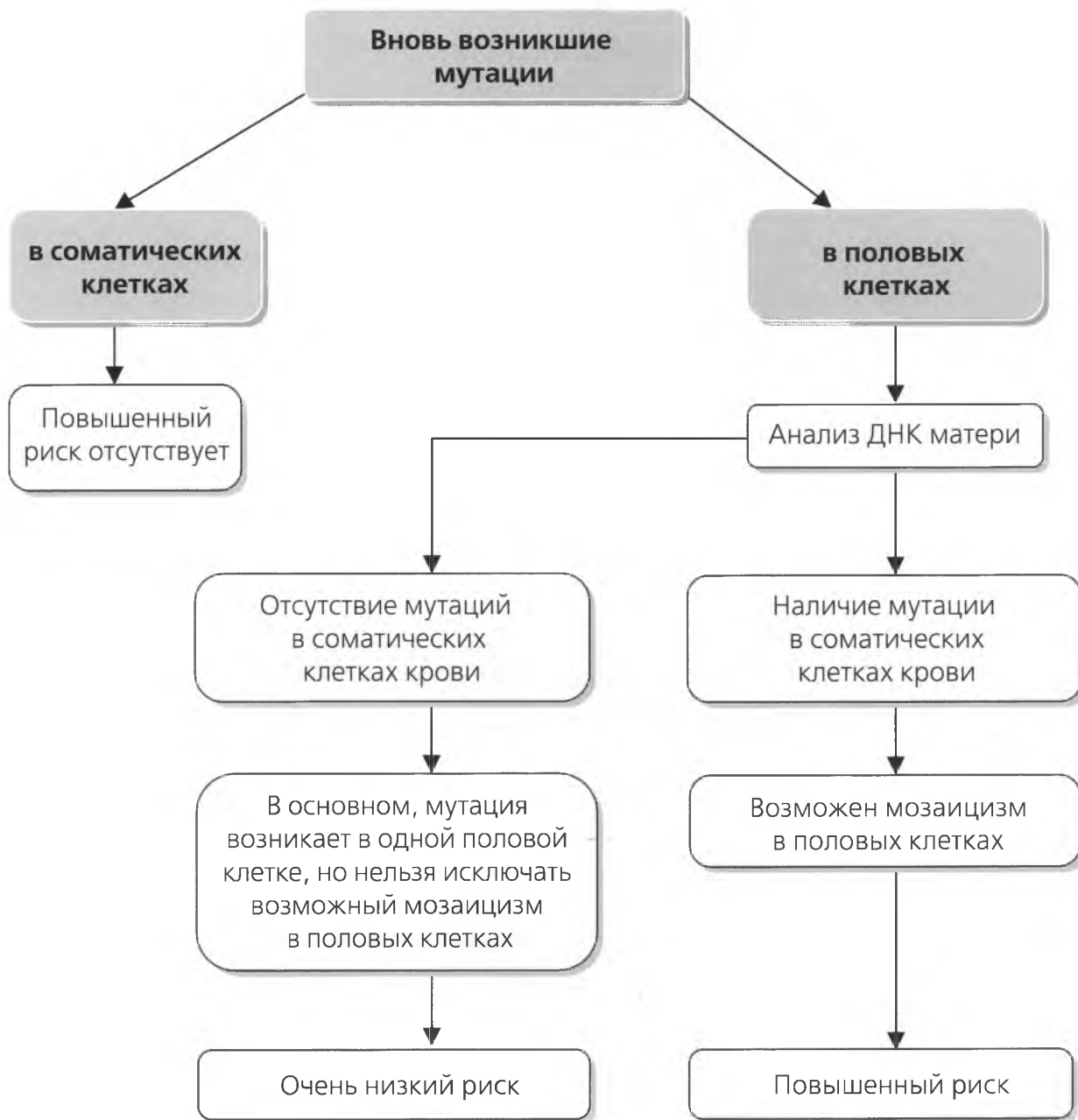
отической и даже мейотической активностью, наблюдается гиперплазия клеток Лейдига. Заболевание впервые было описано Рейфенштейном в 1947 г. У пациентов с этим синдромом отмечают кариотип 46,XY, характерен X-сцепленный рецессивный тип наследования.

В отдельную группу выделены патологические состояния, обусловленные динамическими мутациями. Открытие феномена увеличения числа тринуклеотидных повторов и связанного с ним нарушения экспрессии мутантных генов позволило выделить новый класс наследственных заболеваний человека, в том числе сопровождаемых нарушением репродуктивной функции. Среди них следует назвать синдром Кеннеди, обусловленный экспансией CAG-повторов в NH<sub>2</sub>-терминальном домене AR.

**Болезнь Кеннеди** (MIM 313200), или X-сцепленная спинально-бульбарная мышечная атрофия, характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией, у мужчин – гинекомастией, нарушением сперматогенеза (олигозооспермия, азооспермия), сниженной активностью синтеза андрогенов, обусловленной нарушениями AR, а именно увеличением длины CAG-повторов в NH<sub>2</sub>-терминальном домене до 40-62 (La Spada et al., 1991; Zhang et al., 1995; Dejager et al., 2002).

Медико-генетическое консультирование семей с синдромом нечувствительности к андрогенам следует проводить с учетом типа мутации (**рис. 2.37**).

К половым гормонам, помимо андрогенов, относятся также **эстрогены** (эстрадиол, эстрон, эстриол и др.). Эстрогены проявляют свои свойства благодаря действию двух эстрогенных рецепторов –  $\alpha$  и  $\beta$  (ER $\alpha$ , кодируемый геном *NR3A1* и ER $\beta$ , кодируемый геном *NR3A2*) (Gosden et al., 1986; Green et al., 1986; Mosselman et al., 1996; Enmark et al., 1997; Simpson, 1998; Simpson and Davis, 2001; Saunders et al., 2002). Как и другие члены семейства рецепторов стероидных гормонов, упомянутые рецепторы содержат пять структурно-функциональных доменов.  $\alpha$ -Рецептор эстрогенов обнаруживают только в клетках Лейдига, тогда как  $\beta$ -рецептор эстро-



**Рис. 2.37. Алгоритм медико-генетического консультирования при синдроме нечувствительности к андрогенам (цит. по Kohler et al., 2005)**

генов – в клетках Лейдига и Сертоли.

Биосинтез эстрогенов из андрогенов (тестостерона) осуществляется в коре надпочечников, яичках и других тканях с помощью фермента ароматазы (CYP19), которая относится к ферментам цитохром P450 (Levallet et al., 1998). Ароматаза экспрессируется клетками Лейдига, однако активность фермента наблюдают также в первичных половых клетках и зрелых сперматозоидах. Ароматаза кодируется геном **CYP19** (P450 arom) (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1

(aromatization of androgens)) (MIM 107910), который картирован в участке q21.1 хромосомы 15 и содержит десять экзонов (Chen et al., 1988; Gennari et al., 2004; Payne and Hales, 2004). Экспрессия ароматазы в яичках осуществляется с помощью проксимального промотора PII.

Опубликованы отдельные сообщения о мужчинах с азооспермией или олигозооспермией и нарушениями формирования скелета и врожденным дефицитом ароматазы, обусловленным мутациями в гене **CYP19** (Smith et al., 1994; Morishima et al.,

1995; Simpson and Davis, 2001; Herrmann et al., 2002). Дефицит ароматазы приводит к повышению уровня тестикулярных андрогенов, ФСГ и ЛГ (Grumbach and Auchus, 1999).

Роль эстрогенов в половом развитии у мужчин до конца не изучена. Наиболее полная информация получена благодаря исследованиям с использованием модельных систем (Cooke et al., 1998; Fisher et al., 1998; Krege et al., 1998). У трансгенных мышей с нокаутированным аллелем генов, кодирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы рецепторов эстрогенов, а также нокаутированным геном ароматазы отмечают сниженную фертильность с потерей функционирования  $\alpha$ -рецепторов эстрогенов или ароматазы; олигозооспермию; нарушение формирования акросомы, потерю способности элонгированных сперматид к дальнейшей дифференциации (Lubahn et al., 1993; Eddy et al., 1996; Honda et al., 1998; Couse and Korach, 1999; Robertson et al., 1999; Saunders et al., 2002). Таким образом, наличие эстрогенов имеет существенное значение для развития семявыносящих протоков и придатков яичек (Hess, 2000; O'Donnell et al., 2001; Yoshida et al., 2005). Эстрогены также частично участвуют в опущении яичек путем регуляции экспрессии гена *ESR1* в клетках Лейдига во внутриутробном периоде развития. Эти выводы были получены после выявления связи крипторхизма с гомозиготным состоянием для специфического *ESR1* гаплотипа у обследованных мужчин с крипторхизмом (Yoshida et al., 2005). Результаты исследований свидетельствуют о прямом влиянии эстрогенов на детерминацию и дифференцировку половых клеток у мужчин. Выявлен случай нуля-мутации в  $\alpha$ -рецепторе эстрогенов у пациента с нечувствительностью к эстрогенам и сниженной жизнеспособностью сперматозоидов. Следует отметить, что фенотипически мужчина был похож на индивидов, носителей мутации в гене *CYP19* (Smith et al., 1994).

При мутациях в этом гене аномалий развития не наблюдают до взрослого состояния: у мужчин отмечают аномально высокий рост, обусловленный неполным закрытием зон роста эпифиза.

Таким образом, гипофункция яичек имеет гетерогенную природу, возникая в резуль-

тате нарушений на уровне непосредственного функционирования яичек или на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей функционирование яичек; вследствие снижения уровня секреции андрогенов в эмбриогенезе, что обуславливает нарушение дифференцировки пола; в результате первичного нарушения других участвующих в метаболизме андрогенов желез внутренней секреции.

Нарушения дифференцировки пола, приводящие к гермафродитизму и гипогонадизму, между собой тесно связаны. Процесс развития наружных гениталий во внутриутробном периоде включает две фазы: общую для обоих полов, которая не контролируется половыми гормонами и включает формирование и первичный рост полового бугорка; морфологическую дифференцировку пола под контролем половых стероидных гормонов, что приводит к половому дисморфизму наружных гениталий.

Аномалии развития уrogenитальных структур, являются одними из наиболее распространенных врожденных патологических состояний у человека и возникают в результате нарушения нормального баланса между продуцированием андрогенов и эстрогенов в течение первых 12 недель жизни плода. Эти аномалии у мужчин варьируют от гипоспадии разной степени тяжести до более тяжелых патологий половой дифференцировки, известных как мужской псевдогермафродитизм. В течение первых 12 недель внутриутробного развития андрогены, продуцируемые плодом мужского пола, определяют маскулинизацию наружных гениталий у плода. Начало дифференцировки гениталий соответствует началу секреции андрогенов клетками Лейдига плода. И наоборот, при отсутствии продуцирования андрогенов возникает пассивное развитие внутренних и наружных гениталий у плода женского пола. Отклонения функционирования и продуцирования андрогенов у плода мужского пола в результате нарушения биосинтеза стероидных гормонов, их метаболизма и действия приводят к замедлению развития наружных гениталий и, как следствие – к гипогонадотропному гипогонадизму или мужскому псевдогермафродитизму.

## 2.8. Нарушения процесса выработки и функционирования сперматозоидов

Синдромы с плеiotропным действием генов, которые обуславливают нарушение сперматогенеза и, следовательно, бесплодие у мужчин, выделяют отдельно (рис. 2.3). Группа этих патологических состояний включает миотоническую дистрофию, синдром Нунан,  $\beta$ -талассемию, серповидно-клеточную анемию, первичную цилиарную дискинезию, синдром Картагенера, анемию Фанкони, атаксию–телеангиэктазию. Картированы гены, кодирующие белки, ответственные за регуляцию процесса мейотического деления половых клеток у обоих полов. При отсутствии белков, регулирующих этот процесс, происходит остановка деления на стадии профазы, что приводит к гибели мужских или женских первичных половых клеток (Matzuk and Lamb, 2002) (рис. 2.38). Данные о мутациях генов, кодирующих эти белки, получены благодаря исследованиям на модельных системах (Topilko et al., 1998; Neesen et al., 2001; Matzuk and Lamb, 2002).

Описаны белки, экспрессирующиеся во время мейоза, среди которых выделяют лактатдегидрогеназу С4, фосфолицераткиназу, цитохром с и др., задействованные на разных стадиях сперматогенеза и в нормальном функционировании сперматозоидов. Так, установлена лидирующая роль белков C-kit, SCF, TIAR, Lhx9 во время развития примордиальных половых клеток и их миграции в половые валики; белков p27, Dazl – в пролиферации и жизнеспособности сперматогониев; белков ATM, ATR, TLS, SCP3, cyclinA1,

протаминов – на разных стадиях мейотического деления; белки CREM задействованы в процессе сперматогенеза, а белок фертилин- $\beta$  экспрессируется при оплодотворении. Все эти белки ответственны за успешное формирование гаплоидных сперматид и сперматозоидов, а также за процесс оплодотворения. В случае их отсутствия в результате мутации генов, отвечающих за экспрессию этих белков, происходит частичная или полная остановка мейотического деления половых клеток, что приводит, соответственно, к мужскому бесплодию (как, например, при синдроме атаксии–телеангиэктазии).

**Миотоническая дистрофия** (MIM 160900) относится к болезням экспансии, для которых характерен эффект антиципации (нарастание симптомов заболевания в ряду поколений). У больных наблюдают экспансию CTG тринуклеотидных повторов в гене, кодирующем белок серин/треонин киназу. При миотонической дистрофии нарушение экспрессии гена *DMPK* связано с ошибками взаимодействия транскрибируемой нити ДНК с нуклеосомами. Ген *DMPK* (dystrophia myotonica-protein kinase) (MIM 605377) картирован в длинном плече хромосомы 19 (q13.2-13.3), в норме триплет CTG повторяется 5-10 раз, премутация характеризуется увеличением числа триплетов до 19-30, тогда как мутация – от 50 до нескольких тысяч (Mahadevan et al., 1992; Tsiflidis et al., 1992; Brunner et al., 1993; Redman et al., 1993).

Характерные стигмы миотонической дистрофии включают миотонию, мышечную дистрофию, катаракту, гипогонадизм, бесплодие

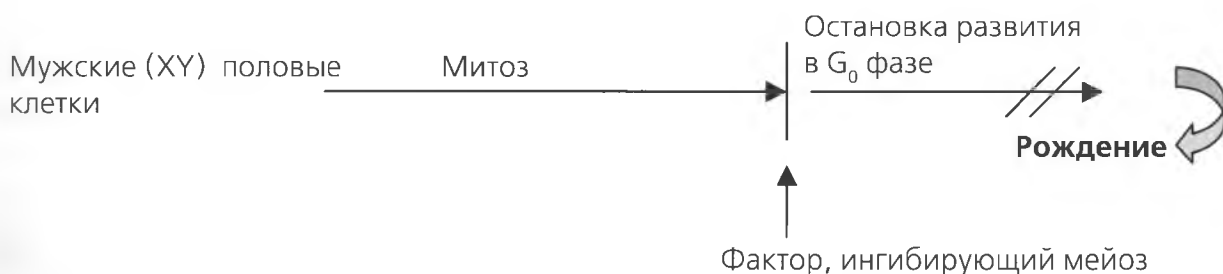


Рис. 2.38. Схематическое изображение момента воздействия фактора, ингибирующего мейотическое деление во время сперматогенеза



обусловлено повреждением семявыносящих протоков (Takeda and Ueda, 1977).

Для **синдрома Нунан** (MIM 163950) характерен аутосомно-доминантный тип наследования в половине случаев, тогда как остальная половина случаев возникает *de novo*. Частота встречаемости синдрома составляет 1/1000-2500 новорожденных (Tartaglia et al., 2001). Первоначально синдром был выделен у мальчиков и получил название "мужской синдром Тернера" (Noonan, 1968). Характерными клиническими признаками являются низкий рост, короткая широкая шея, птоз, гипертелоризм, низко расположенные ушные раковины, задержка развития, легочный стеноз, сердечная недостаточность, бесплодие (Sharland et al., 1992, 1993; Meschede et al., 1993; Elsayi et al., 1994; Meschede and Horst, 1997). Аномалии уrogenитального тракта при этом синдроме наблюдаются в половине случаев и включают первичный гипогонадизм – крипторхизм, азоо- или олигозооспермию, задержку полового созревания. Азоо- или олигозооспермия возникает в результате нарушений сперматогенеза, которые связаны с крипторхизмом и повышенным уровнем ФСГ. Билатеральный крипторхизм наблюдают примерно у 60% мужчин, им рекомендовано низведение яичек (орхиопексия) во избежание злокачественного перерождения тестикулярной ткани. Для мужчин с синдромом Нунан характерен широкий спектр нарушений дифференцировки половых клеток, что препятствует формулировке четкой классификации повреждений сперматогенеза при этом патологическом состоянии.

Более 50% пациентов с синдромом Нунан имеют мутацию в гене ***PTPN11*** (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor-type, 11) (MIM 176876), который картирован в длинном плече хромосомы 12 (12q24.1) (Jamieson et al., 1994; Diemer and Desjardins, 1999). На роль этиологических факторов этого синдрома предлагаются и другие гены.

Следующие патологические состояния, среди которых наиболее изучены синдром Картагенера и первичная цилиарная дис-

кинезия, представляют группу заболеваний, связанных с нарушениями в генах ***DNAI1*** или ***DNAH5***, которые кодируют белок динеин, отвечающий за движение ресничек во всех клетках тканей, где они присутствуют, в том числе и в аксонеме жгутиков сперматозоидов (Sturgess et al., 1979; Wilton et al., 1985; Guichard et al., 2001). Мужчины с нарушением синтеза динеина или его отсутствием бесплодны в связи с неподвижностью сперматозоидов.

**Синдром Картагенера** (MIM 244400) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется нарушением подвижности ресничек, а также жгутиков сперматозоидов. Для пациентов с синдромом Картагенера характерны хронические заболевания дыхательных путей, включая риниты, синуситы, бронхиты, бронхоэктазы и заболевания среднего уха, пороки сердца (в 1/3 случаев), бесплодие в связи с неподвижностью сперматозоидов. Нарушение одного из механизмов самоочищения бронхов приводит к хроническому заболеванию дыхательных путей, риниту и синуситу. Спермиологический анализ выявляет различные морфологические отклонения жгутика – закрученный, двойной, с изгибом и другие формы (Nieschlag, 1997; Diemer and Desjardins, 1999). Природу изменений в аксонеме раскрыли Х. Педерсен и Г. Реббе в 1975 г., описав ультраструктурные аномалии в ресничках мерцательного эпителия и жгутиках сперматозоидов у больных с этим синдромом (Pedersen and Rebbe, 1975). Аномалии ресничек, препятствующие их нормальному движению, приводят к нарушению мукоцилиарного транспорта у больных с синдромом Картагенера (Chemes and Rawe, 2003). У отдельных больных подвижные реснички присутствуют, однако отмечают асинхронность или ускорение их движения, что нарушает мукоцилиарный транспорт. Такое патологическое состояние получило название "синдром дисфункции ресничек". В основе заболевания лежат мутации в генах ***DNAI1*** и ***DNAH5*** (Guichard et al., 2001). Ген ***DNAI1*** (dynein, axonemal, intermediate chain 1) (MIM 604366) картирован в коротком плече хромосомы 9 (p21-13) и содержит 20 экзонов

(Pennarun et al., 1999). Помимо этого гена, за синтез динеина также отвечает ген **DNAH5** (dynein, axonemal, heavy chain 5) (MIM 603335), картированный в коротком плече хромосомы 5 – 5p15-14, мутации в котором были описаны у семи индивидов с синдромом Картагенера (Omran et al., 2000; Olbrich et al., 2002). Мутации в гене **DNAH5** характерны также для индивидов с первичной цилиарной дискинезией. Риск передачи синдрома Картагенера при применении ВРТ составляет 50% для аутосомно-доминантных форм. В случае выявления синдрома Картагенера рекомендовано проведение медико-генетического консультирования.

Для **первичной цилиарной дискинезии** (MIM 242650) характерно нарушение или отсутствие подвижности сперматозоидов в результате аномалий строения жгутиков. Изначально такое патологическое состояние у мужчин называли синдромом неподвижных ресничек (ICS), позже заболевание получило название "первичная цилиарная дискинезия" (PCD), поскольку у некоторых из этих пациентов отмечают частичную или остаточную подвижность жгутиков (Eliasson et al., 1977; Forrest et al., 1979; Rossman et al., 1984; Carson and Collier, 1988; Neugebauer et al., 1990; Rutland and de Jongh, 1990). Сперматозоиды пациентов с первичной цилиарной дискинезией неподвижны, головка имеет нормальную форму, однако жгутик в большинстве случаев короткий, толстый и неправильной формы. Электронно-микроскопические исследования аксоном жгутиков позволяют визуализировать широкий спектр аномалий их строения. Среди этих аномалий выявляют отсутствие обеих динеиновых ручек в периферических дуплетах, внутренних или наружных динеиновых ручек, одной или двух центральных микротрубочек или радиальных спиц, аксонемы, а также сочетание дефицита динеина с аномалиями филаментов.

Известны семейные случаи первичной цилиарной дискинезии в основном вследствие аутосомно-рецессивных мутаций. Идентифицированы 12 различных хромосомных локусов, нарушения в которых обуславливают первичную цилиарную

дискинезию. Спонтанные мутации генов, кодирующих тяжелые цепи динеина типа 5 (heavy dynein chain type 5) и типа 11 (**DNAH5** и **DNAH11**), а также промежуточный тип 1 (**DNAI1**), выявлены в семьях с синдромом первичной цилиарной дискинезии (Engesaeth et al., 1993).

Еще одной аномалией, связанной с нарушением подвижности сперматозоидов, является **дисплазия волокнистого слоя (DFS)**, при которой отмечают тяжелую степень астенозооспермии или полную неподвижность сперматозоидов, что обусловлено нарушением целостности жгутика и его уплотнением. Дисплазия волокнистого слоя подразумевает основные изменения волокнистого слоя и указывает на диспластическое развитие жгутика во время сперматогенеза (Chemes et al., 1987, 1998). Частота семейных случаев DFS составляет примерно 20%. Характерная особенность DFS – избыточное количество и случайная организация волокнистого слоя жгутика с его аномальным расположением. В дуплетах микротрубочек наблюдают полное или частичное отсутствие внутренних/наружных динеиновых ручек, практически в половине случаев отсутствует центральная пара, отмечают нарушение митохондриального слоя (Rawe et al., 2000, 2001).

Анализ родословной пациентов с данным заболеванием свидетельствует об аутосомно-рецессивном типе наследования. Примерно у 20% пациентов с DFS наблюдаются частые синобронхиальные инфекции, которые приводят к бронхоэктазу. Сочетание заболеваний дыхательных путей с нарушением структуры сперматозоидов аналогично картине, наблюдаемой при первичной цилиарной дискинезии, отличие заключается в нарушении волокнистого слоя жгутиков в дополнение к отсутствию динеина в сперматозоидах. Также существуют и другие патологические состояния генетической этиологии, связанные с аномалиями аксонемы. Так, повышенный уровень аномалий ресничек дыхательного эпителия и жгутиков сперматозоидов выявляют у пациентов с пигментной ретинопатией, дефицит динеина в аксонемах сперматозоидов – у пациентов с альбинизмом.

**Атаксия–телеангиэктазия (синдром Луи–Бар)** (MIM 208900) относится к редким аутосомно-рецессивным заболеваниям с плеiotропным проявлением фенотипических особенностей и характеризуется следующими признаками: прогрессирующей нейродегенерацией, мозжечковой атаксией, телеангиэктазией, гипоплазией вилочковой железы, иммунодефицитом, повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению, предрасположенностью к онкозаболеваниям, задержкой полового развития, бесплодием. Телеангиэктазии появляются приблизительно в трехлетнем возрасте в первую очередь на глазных яблоках в области бульбарной конъюнктивы, затем они могут распространяться на кожные покровы лица, конечностей, туловища. У больных с синдромом Луи–Бар в результате гипоплазии или аплазии вилочковой железы отмечают сочетанное нарушение клеточных и гуморальных форм иммунного ответа. Болезнь начинается в раннем детском возрасте с атактических расстройств, которые постепенно прогрессируют; к десяти годам передвижение становится невозможным. В ряде случаев наряду с атаксией наблюдают экстрапирамидные симптомы: снижение сухожильных рефлексов, умственную отсталость, а также атрофию гонад и отсутствие сперматогенеза (Rotman and Shiloh, 1998; Cohen et al., 2006). Частота встречаемости заболевания составляет от 1/40 000-100 000 новорожденных. В большинстве случаев заболевание возникает в результате мутации в гене **ATM** (ataxia-telangiectasia mutated (includes complementation groups A, C, D, and E)) (MIM 607585), локализованном в длинном плече хромосомы 11 (11q22.3) (Savitsky et al., 1995; Cohen et al., 2006). Белок ATM относится к факторам роста, семейству фосфатидилинозитол-3-киназ и участвует в реализации клеточного цикла.

Такие заболевания, как  **$\beta$ -талассемия** (MIM 141900) и **серповидно-клеточная анемия** (MIM 603903), возникают в результате нарушений синтеза гемоглобина. Дисфункция яичек является следствием нарушений гипоталамо-гипофизарного тракта.

Достижения в молекулярной биологии и генетике позволили исследователям идентифицировать и охарактеризовать генетические причины мужского бесплодия. У значительного количества мужчин, особенно с азооспермией и олигозооспермией, этиология бесплодия носит генетический характер. За последние 20 лет стало известно, что генетически обусловленные патологические состояния могут вызывать целый спектр заболеваний, от дефицита гонадотропин-рилизинг гормона до нарушений функционирования сперматозоидов и обструктивной азооспермии. Среди них наиболее распространены хромосомные аномалии, которые являются причиной нарушений функционирования яичек; микроделеции хромосомы Y, вызывающие изолированные нарушения сперматогенеза; муковисцидоз, связанный с врожденным отсутствием семявыносящего протока.

Супружеским парам с репродуктивными нарушениями, в основе которых лежит генетический дефект, необходимо провести медико-генетическое консультирование.

В большинстве случаев ВРТ позволяют преодолеть мужское бесплодие. Перед началом программы ВРТ супружеская пара должна получить надлежащую медико-генетическую консультацию и полную информацию относительно возможных последствий для ребенка. Цель консультирующего врача – проинформировать супругов о природе патологического состояния, его развитии, а также возможностях лечения, риске повторного развития заболевания у детей и способах предупреждения передачи болезни.

Таким образом, с накоплением информации о генетических факторах, лежащих в основе мужского бесплодия, растет необходимость проведения надлежащих исследований и консультирования пациентов относительно генетических патологий, которые может унаследовать ребенок. Первый шаг, направленный на достижение этой цели, – повышенное внимание к возможным генетическим причинам бесплодия.

## Литература

Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний – Киев: Наук. думка, 1993. – 400 с.

Ворсанова С.Г., Казанцева Л.З., Берешева А.К., Демидова И.А. Результаты молекулярно-цитогенетической диагностики супружеских пар с нарушением репродуктивной функции при медико-генетическом консультировании // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование: Сб. науч. тр. – М., 1995. – С. 124–133.

Ворсанова С.Г., Берешева А.К., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Шаронин В.О., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // Пробл. репродукции. – 1998а. – № 4. – С. 41–46.

Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин // Пробл. репродукции. – 1998б. – № 2. – С. 12–21.

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. – Ростов-на-Дону: Молот, 1999. – 192 с.

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. – М.: Медпрактика, 2006. – 300 с.

Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – Москва: Медпрактика-М, 2008. – 299 с.

Горовенко Н.Г., Гусак Н.М., Горпинченко И.И. Вроджена білатеральна аплазія сім'явивідних проток як первинно генітальна форма муковісцидозу // Медичні перспективи. – 2000. – № 1. – С. 25–26.

Гусак Н.М., Горовенко Н.Г., Горпинченко И.И., Кармелюк С.О. Врожденная билатеральная аплазия

семьявыносящих протоков (ВБАСП). Анализ мутаций в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в популяции Украины // Цитология и генетика. – 1996. – 30. – С. 48–53.

Зерова-Любимова Т.Э., Кононенко М.И., Дарий А.С., Денисенко С.В. Значение FISH-метода для выявления "скрытого" мозаицизма по половым хромосомам среди бесплодных супружеских пар // Пробл. репродукции. – 2005а. – № 5. – С. 68–73.

Зерова-Любимова Т.Э., Кононенко М.И., Дарий А.С., Денисенко С.В. Описание плода с кариотипом 47,XY/46,XY после применения ICSI у супружеской пары с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера // Материалы IV Российского конгресса по современным технологиям в педиатрии и детской хирургии – М., 2005б. – С. 68–69.

Калантари П., Сепехри Х., Бехьяти Ф., Оусати Аштиани З., Акбари М.Т. Хромосомное исследование мужского бесплодия // Генетика. – 2003. – 39, № 3. – С. 423–426.

Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Асанов А.Ю., Курило Л.Ф., Сорокина Т.М. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома де ла Шапелля (синдром XX-male): Обзор литературы и описание одного случая заболевания // Пробл. репродукции. – 2003. – № 5. – С. 58–65.

Коптева А.В., Дзенис И.Г., Бахарев В.А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2000. – № 3. – С. 28–35.

Курило Л.Ф. Развитие эмбриона человека и некоторые морально-этические проблемы методов вспомогательной репродукции // Пробл. репродукции. – 1998. – № 3. – С. 39–49.

Курило Л.Ф., Коломиец О.Л. Возможности исследования мейотических хромосом для диагностики нарушений репродукции // Современные методы диагностики наследственных болезней: Материалы науч.-практ. конф. – М., 2001. – С. 23–29.

Курило Л.Ф., Козлов Г.И., Федотов В.П.,

Разинкова Г.А., Соловьев И.В., Дубинская В.П., Шаповал Н.В., Евдокимов В.В. Клинико-цитогенетическое обследование пациента с кариотипом 46,XX, азооспермией и бесплодием // Пробл. эндокринологии. – 1994. – **40**. – С. 50–51.

Курило Л. Ф., Евдокимов В.В., Шилейко Л.В. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята // Пробл. репродукции. – 1995. – № 3. – С. 33–37.

Курило Л.Ф., Чеботарев А.Н., Шилейко Л.В., Остроумова Т.В. Сравнительный анализ соотношения незрелых половых клеток на разных стадиях их дифференцировки в биоптате яичка и эякуляте у пациентов с азоо- и олигозооспермией // Пробл. репродукции. – 1997. – № 1. – С. 80–84.

Курило Л.Ф., Шаронин В.О., Ворсанова С.Г. Уровень нерасхождения хромосом на ранних стадиях развития мужских половых клеток человека (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 1998. – № 6. – С. 50–55.

Лівшиць Л.А., Ясінська О.А. Роль мікрodelецій хромосомної ділянки Yq11 в розвитку необструктивних форм чоловічого безпліддя // Цитологія і генетика. – 2002. – **36**, № 5. – С. 73–78.

Макух Г.В., Тиркус М.Я., Заставна Д.В., Бобер Л.Й., Гнатейко О.З. Молекулярно-генетичний аналіз мутацій гена CFTR (ТРБМ) у хворих на муковісцидоз // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2004. – Вип. 13, кн. 5. – С. 294–299.

Осипова Г.Р., Касаткина Э.П., Дергачева А.Ю., Лозовая Ю.В., Кононова А.В., Поляков А.В. Синдром тестикулярной феминизации: клиническое, гормональное и молекулярно-генетическое исследование // Пробл. репродукции. – 2001. – № 6. – С. 67–70.

Савельева А.П., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Козлов Г.И., Калинин С.Ю., Шаронин В.О., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Частота нерасхождения хромосом в половых клетках пациентов с нарушением репродуктивной функции // Пробл. репродукции. – 2001. – № 2. – С. 73–78.

Слозина Н.М., Неронова Е.Г. Хромосомные аномалии гамет человека и внутриутробный отбор. Исследование мужских гамет // Цитология и генетика. – 1992. – **26**, № 3. – С. 67–72.

Федорова И.Д., Логинова Ю.А., Леонтьева О.А., Петрова Л.И., Чиряева О.Г., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Анализ частоты гетероплоидии в сперматозоидах человека при нарушениях фертильности // Генетика. – 2003. – **39**, № 3. – С. 427–432.

Хилькевич Л.В., Здановский В.М., Тогобецкий А.С., Гоголевский П.А. Вспомогательные репродуктивные технологии (PESA и TESA) при лечении бесплодия, обусловленного мужским фактором // Пробл. репродукции. – 1998. – № 2. – С. 29–33.

Черных В.Б., Курило Л.Ф. Генетический контроль дифференцировки пола у человека (обзор литературы) // Генетика. – 2001а. – **37**, № 10. – С. 1317–1329.

Черных В.Б., Курило Л.Ф. Генетический контроль гормональной регуляции дифференцировки пола и развитие половой системы у человека (обзор литературы) // Генетика. – 2001б. – **37**, № 11. – С. 1475–1485.

Черных В.Б., Курило Л.Ф. Синдром персистенции Мюллеровых протоков (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2001в. – № 4. – С. 20–24.

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 клинико-генетическое обследование пациентов с азооспермией // Пробл. репродукции. – 2001а. – № 3. – С. 58–63.

Черных В.Б., Курило Л.Ф., Поляков А.В. Y-хромосома, AZF-микрodelеции и идиопатическое бесплодие у мужчин (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2001б. – № 5. – С. 47–58.

Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескоровайна Т.С., Гришина Е.М., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Гоголевский П.А., Колугина А.С., Морина Г.В.,

Тогобецкий А.С., Таневский В.Э., Здановский В.М., Гоголевская И.К., Крамеров Д.А., Поляков А.В., Курило Л.Ф. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием // Генетика. – 2006. – **42**. – С. 1130–1136.

Abusheikha N., Lass A., Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility // Hum. Reprod. – 2001. – **16**. – P. 717–718.

Achermann J.C., Jameson J.L. Fertility and infertility: genetic contributions from the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // Mol. Endocrinol. – 1999. – **13**. – P. 812–818.

Achermann J.C., Jameson J.L. Human disorders caused by nuclear receptor gene mutations // Pure Appl. Chem. – 2003. – **75**. – P. 1785–1796.

Achermann J.C., Gu W.X., Kotlar T.J., Meeks J.J., Sabacan L.P., Seminara S.B., Habiby R.L., Hindmarsh P.C., Bick D.P., Sherins R.J., Crowley W.F. Jr., Layman L.C., Jameson J.L. Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – **84**. – P. 4497–4500.

Achermann J.C., Weiss J., Lee E.J., Jameson J.L. Inherited disorders of the gonadotropin hormones // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001a. – **179**. – P. 89–96.

Achermann J.C., Meeks J.J., Jeffs B., Das U., Clayton P.E., Brook C.G., Jameson J.L. Molecular and structural analysis of two novel StAR mutations in patients with lipoid congenital adrenal hyperplasia // Mol. Genet. Metab. – 2001b. – **73**. – P. 354–357.

Achermann J.C., Ozisik G., Ito M., Orun U.A., Harmanci K., Gurakan B., Jameson J.L. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – **87**. – P. 1829–1833.

Affara N.A. The role of the Y chromosome in male infertility // Expert. Rev. Mol. Med. – 2001. – **3**. – P. 1–16.

Affara N., Bishop C., Brown W., Cooke H., Davey P., Ellis N., Graves J.M., Jones M., Mitchell M., Rappold G., Tyler-Smith C., Yen P., Lau Y.F. Report of the Second International Workshop on Y Chromosome Mapping 1995 // Cytogenet. Cell Genet. – 1996. – **73**. – P. 33–76.

Ahlgren R., Yanase T., Simpson E.R., Winter J.S., Waterman M.R. Compound heterozygous mutations (Arg239→stop, Pro 342→Thr) in the CYP17 (P45017 alpha) gene lead to ambiguous external genitalia in a male patient with combined 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – **74**. – P. 667–672.

Ahmed S.F., Cheng A., Dovey L., Hawkins J.R., Martin H., Rowland J., Shimura N., Tait A.D., Hughes I.A. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical reported as androgen insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – **85**. – P. 658–665.

Aiman J., Griffin J.E. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1982. – **54**. – P. 725–732.

Aittomaki K., Wennerholm U.-B., Bergh C., Selbing A., Hazekamp J., Nygren K.-G. Safety issues in assisted reproduction technology: should ICSI patients have genetic testing before treatment? A practical proposition to help patient information // Hum. Reprod. – 2004. – **19**. – P. 472–476.

Aittomaki K., Bergh C., Hazekamp J., Nygren K.-G., Selbing A., Soderstrom-Anttila V., Wennerholm U.-B. Genetics and assisted reproduction technology // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – **84**. – P. 463–473.

Aknin-Seifer I.E., Touraine R.L., Lejeune H., Laurent J.L., Lauras B., Levy R. A simple, low cost and non-invasive method for screening Y-chromosome microdeletions in infertile men // Hum. Reprod. – 2003. – **18**. – P. 257–261.

Ali S., Hasnain S.E. Genomics of the human Y-chromosome. 1. Association with male infertility // Gene. – 2003. – **321**. – P. 25–37.

- Allen L.A., Achermann J.C., Pakarinen P., Kotlar T.J., Huhtaniemi I.T., Jameson J.L., Cheetham T.D., Ball S.G. A novel loss of function mutation in exon 10 of the FSH receptor gene causing hypergonadotropic hypogonadism: clinical and molecular characteristics // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 251–256.
- Amiel A., Levi E., Reish O., Sharony R., Fejgin M.D. Replication status as a possible marker for genomic instability in cells originating from genotypes with balanced rearrangements // *Chromosome Res.* – 2001. – **9**. – P. 611–616.
- Anawalt B.D., Bebb R.A., Matsumoto A.M., Groome N.P., Illingworth P.J., McNeilly A.S., Bremner W.J. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – **81**. – P. 3341–3345.
- Andersson M., Page D.C., Pettay D., Subrt I., Turleau C., de Grouchy J., de la Chapelle A. Y:autosome translocations and mosaicism in the aetiology of 45,X maleness: assignment of fertility factor to distal Yq11 // *Hum. Genet.* – 1988. – **79**. – P. 2–7.
- Andersson S., Geissler W.M., Wu L., Davis D.L., Grumbach M.M., New M.I., Schwarz H.P., Blethen S.L., Mendonca B.B., Bloise W., Witchel S.F., Cutler G.B. Jr., Griffin J.E., Wilson J.D., Russel D.W. Molecular genetics and pathophysiology of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – **81**. – P. 130–136.
- Anguiano A., Oates R.D., Amos J.A., Dean M., Gerrard B., Stewart C., Maher T.A., White M.B., Milunsky A. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primary genital form of cystic fibrosis // *JAMA.* – 1992. – **267**. – P. 1794–1797.
- Anton E., Blanco J., Egozcue J., Vidal F. Sperm FISH studies in seven male carriers of Robertsonian translocation t(13;14)(q10;q10) // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1345–1351.
- Aran B., Blanco J., Vidal F., Vendrell J.M., Egozcue S., Barri P.N., Egozcue J., Veiga A. Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in-vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program // *Fertil. Steril.* – 1999. – **72**. – P. 696–701.
- Arango N.A., Lovell-Badge R., Behringer R.R. Targeted mutagenesis of the endogenous mouse *Mis* gene promoter: in vivo definition of genetic pathways of vertebrate sexual development // *Cell.* – 1999. – **99**. – P. 409–419.
- Arnedo N., Nogues C., Bosch M., Templado C. Mitotic and meiotic behaviour of a naturally transmitted ring Y chromosome: reproductive risk evaluation // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 462–468.
- Arps S., Koske-Westphal T., Meinecke P., Meschede D., Nieschlag E., Harprecht W., Steuber E., Back E., Wolff G., Kerber S., Held K.R. Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome: report of 7 new cases // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – **64**. – P. 580–582.
- Baccetti B., Bruni E., Collodel G., Gambera L., Moretti E., Marzella R., Piomboni P. 10, 15 reciprocal translocation in an infertile man: ultrastructural and fluorescence in-situ hybridization sperm study: case report // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 2302–2308.
- Baccetti B., Collodel G., Marzella R., Moretti E., Piomboni P., Scapigliati G., Serafini F. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 2295–2300.
- Bache I., Van Assche E., Cingoz S., Bugge M., Tumer Z., Hiorth M., Lundsteen C., Lespinasse J., Winther K., Niebuhr A., Kalscheuer V., Liebaers I., Bonduelle M., Tournaye H., Ayuso C., Barbi G. et al. An excess of chromosome 1 breakpoints in male infertility // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2004. – **12**. – P. 993–1000.
- Bahceci M., Ersay A.R., Tuzcu A., Hiort O., Richter-Unruh A., Gokalp D. A novel missense mutation of 5- $\alpha$  reductase type 2 gene (SRD5A2) leads to severe male pseudohermaphroditism in a Turkish family // *Urology.* – 2005. – **66**. – P. 40–410.
- Baird D.T., Collins J., Egozcue J., Evers L.H., Gianaroli L., Leridon H., Sunde A., Templeton A., Van Steirteghem A., Cohen J., Crosignani P.G.,



Devroey P., Diedrich K., Fauser B.C., Fraser L., Glasier A., Liebaers I., Mautone G., Penney G., Tarlatzis B., ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing // Hum. Reprod. Update. – 2005. – **11**. – P. 261–276.

Baker G. Clinical management of male infertility, [www.Endotext.org](http://www.Endotext.org). 2002.

Baldazzi L., Nicoletti A., Gennari M., Barbaro M., Pirazzoli A., Cicognani A., Cacciari E. Two new point mutations of the SRY gene identified in two Italian 46,XY females with gonadal dysgenesis // Clin. Genet. – 2003. – **64**. – P. 258–260.

Ballabio A., Sebastio G., Carozzo R., Parenti G., Piccirillo A., Persico M.G., Andria G. Deletions of the steroid sulphatase gene in “classical” X-linked ichthyosis and in X-linked ichthyosis associated with Kallmann syndrome // Hum. Genet. – 1987. – **77**. – P. 338–341.

Barboux S., Niaudet P., Gubler M.-C., Grunfeld J.-P., Jaubert F., Kuttann F., Fekete C.N., Souleyreau-Therville N., Thibaud E., Fellous M., McElreavey K. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome // Nat. Genet. – 1997. – **17**. – P. 467–470.

Bardoni B., Zanaria E., Guioli S., Florida G., Worley K.C., Tonini G., Ferrante E., Chiumello G., McCabe E.R.B., Fraccaro M., Zuffardi O., Camerino G. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal // Nat. Genet. – 1994. – **7**. – P. 497–501.

Baumgartner-Parzer S.M., Schulze E., Waldhausl W., Pauschenwein S., Rondot S., Nowotny P., Meyer K., Frisch H., Waldhauser F., Vierhapper H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Austria: identification of a novel missense mutation // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – **86**. – P. 4771–4775.

Baumgartner-Parzer S.M., Nowotny P., Heinze G., Waldhausl W., Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – **90**. – P. 775–778.

Beranova M., Oliveira L.M.B., Bedecarrats G.Y., Schipani E., Vallejo M., Ammini A.C., Quintos J.B., Hall J.E., Martin K.A., Hayes F.J., Pitteloud N., Kaiser U.B., Crowley W.F. Jr., Seminara S.B. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – **86**. – P. 1580–1588.

Berkovitz G.D. Abnormalities of gonadal determination and differentiation // Semin. Perinatol. – 1992. – **16**. – P. 289–298.

Bettio D., Venci A., Rizzi N., Negri L., Setti P.L. Clinical and molecular cytogenetic studies in three infertile patients with mosaic rearranged Y chromosomes // Hum. Reprod. – 2006. – **21**. – P. 972–975.

Bhagavath B., Podolski R.H., Ozata M., Bolu E., Bick D.P., Kulharya A., Sherins R.J., Layman L.C. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism // Fertil. Steril. – 2006. – **85**. – P. 706–713.

Bhangoo A., Gu W.-X., Pavlakis S., Anhalt H., Heier L., Ten S., Jameson J.L. Phenotypic features associated with mutations in steroidogenic acute regulatory (StAR) protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – **90**. – P. 6303–6309.

Bhasin S., de Kretser D.M., Baker H.W. Clinical review 64: pathophysiology and natural history of male infertility // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – **79**. – P. 1525–1529.

Bhasin S., Mallidis C., Ma K. The genetic basis of infertility in men // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – **14**. – P. 363–388.

Bick D., Franco B., Sherins R.J., Heye B., Pike L., Crawford J., Maddalena A., Incerti B., Pragliola A., Meitinger T. et al. Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome // N. Engl. J. Med. – 1992. – **326**. – P. 1752–1755.



- Bielanska M., Tan S.L., Ao A.* Fluorescence in-situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 440–444.
- Black L.D., Nudell D.M., Cha I., Cherry A.M., Tirek P.J.* Compound genetic factors as a cause of male infertility: case report // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 449–451.
- Blagosklonova O., Fellmann F., Clavequin M.-C., Roux C., Bresson J.-L.* AZFa deletions in Sertoli cell-only syndrome: a retrospective study // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 795–799.
- Blanco J., Rubio C., Simon C., Egozcue J., Vidal F.* Increased incidence of disomic sperm nuclei in a 47,XXY male assessed by fluorescent in situ hybridization (FISH) // *Hum. Genet.* – 1997. – **99**. – P. 413–416.
- Blanco J., Egozcue J., Vidal F.* Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,XXY) assessed by fluorescence in-situ hybridization // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 887–892.
- Blanco P., Shlumukova M., Sargent C.A., Jobling M.A., Affara N., Hurler M.E.* Divergent outcomes of intrachromosomal recombination on the human Y chromosome: male infertility and recurrent polymorphism // *J. Med. Genet.* – 2000. – **37**. – P. 752–758.
- Bobrow M.* Heterochromatic chromosome variation and reproductive failure // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1985. – **2**. – P. 97–105.
- Boehmer A.L.M., Brinkmann A.O., Sandkuijl L.A., Halley D.J.J., Niermeijer M.F., Andersson S., de Jong F.H., Kayserili H., de Vroede M.A., Otten B.J., Rouwe C.W., Mendonca B.B., Rodrigues C., Bode H.H., de Ruiten P.E., Delemarre-van de Waal H.A., Drop S.L.S.* 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 4713–4721.
- Boehmer A.L.M., Bruggenwirth H., van Assendelft C., Otten B.J., Verleun-Mooijman M.C.T., Niermeijer M.F., Brunner H.G., Rouwe C.W., Waelkens J.J., Oostdijk W., Kleijer W.J., van der Kwast T.H., de Vroede M.A., Drop S.L.S.* Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001a. – **86**. – P. 4151–4160.
- Boehmer A.L.M., Brinkmann A.O., Nijman R.M., Verleun-Mooijman M.C.T., de Ruiten P., Niermeijer M.F., Drop S.L.S.* Phenotypic variation in a family with partial androgen insensitivity syndrome explained by differences in 5 $\alpha$  dihydrotestosterone availability // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001b. – **86**. – P. 1240–1246.
- Bofinger M.K., Needham D.F., Saldana L.R., Sosnowski J.P., Blough R.I.* 45,X/46,X,r(Y) karyotype transmitted by father to son after intracytoplasmic sperm injection for oligospermia. A case report // *J. Reprod. Med.* – 1999. – **44**. – P. 645–648.
- Bogatcheva N.V., Agoulnik A.I.* INSL3/LGR8 role in testicular descent and cryptorchidism // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. – **10**. – P. 49–54.
- Bonhoff A., Fischer R., Baukloh V., Naether O.G., Schulze W., Hoppner W.* Frequency of Y-chromosome microdeletions (Yq11.22-23) in men with reduced sperm quality requesting assisted reproduction // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1997. – **424**. – P. 31–35.
- Bose H.S., Sugawara T., Strauss J.F. III, Miller W.L.* The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. International Congenital Lipoid Hyperplasia Consortium // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – **335**. – P. 1870–1878.
- Bose H.S., Sato S., Aisenberg J., Shalev S.A., Matsuo N., Miller W.L.* Mutation in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 3636–3639.
- Bourrouillou G., Bujan L., Calvas P., Colombies P., Mansat A., Pontonnier F.* Place et apport du caryotype en infertilité masculine // *Prog. Urol.* – 1992. – **2**. – P. 189–195.

*Bourrouillou G., Calvas P., Bujan L., Miesusset R., Mansat A., Pontonnier F.* Mitotic chromosomal anomalies among infertile men // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 2337–2338.

*Brandell R.A., Mielnik A., Liotta D., Ye Z., Veeck L.L., Palermo G.D., Schlegel P.N.* AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 2812–2815.

*Brandriff B., Gordon L., Ashworth L., Watchmaker G., Moore D II., Wyrobek A.J., Carrano A.V.* Chromosomes of human sperm: variability among normal individuals // *Hum. Genet.* – 1985. – **70**. – P. 18–24.

*Brinkmann A.O.* Molecular basis of androgen insensitivity // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2001. – **179**. – P. 105–109.

*Brisset S., Izard V., Misrahi M., Aboura A., Madoux S., Ferlicot S., Schoevaert D., Soufir J.C., Frydman R., Tachdjian G.* Cytogenetic, molecular and testicular tissue studies in an infertile 45,X male carrying an unbalanced (Y;22) translocation: case report // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 2168–2172.

*Brugh V.M. III, Maduro M.R., Lamb D.J.* Genetic disorders and fertility // *Urol. Clin. North Am.* – 2003. – **30**. – P. 143–152.

*Brunner H.G., Otten B.J.* Precocious puberty in boys // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – **341**. – P. 1763–1765.

*Brunner H.G., Bruggenwirth H.T., Nillesen W., Jansen G., Hamel B.C.J., Hoppe R.L.E., de Die C.E.M., Howeler C.J., van Oost B.A., Wieringa B., Ropers H.H., Smeets H.J.M.* Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele site on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM) // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – **53**. – P. 1016–1023.

*Buckton K.E., Spowart G., Newton M.S., Evans H.J.* Forty four probands with an additional «marker» chromosome // *Hum. Genet.* – 1985. – **69**. – P. 353–370.

*Bugge M., Bruun-Petersen G., Brundum-Nielsen K., Friedrich U., Hansen J., Jensen G.,*

*Jensen P.K.A., Kristoffersson U., Lundsteen C., Niebuhr E., Rasmussen K.R., Rasmussen K., Tommerup N.* Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype–phenotype delineation in man // *J. Med. Genet.* – 2000. – **37**. – P. 858–865.

*Buonadonna A.L., Cariola F., Caroppo E., Di Carlo A., Fiorente P., Valenzano M.C., D'Amato G., Gentile M.* Molecular and cytogenetic characterization of an azoospermic male with a de-novo Y;14 translocation and alternate centromere inactivation // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 564–569.

*Burns K.H., Matzuk M.* Minireview: genetic models for the study of gonadotropin actions // *Endocrinology.* – 2002. – **143**. – P. 2823–2835.

*Cai T., Yu P., Tagle D.A., Lu D., Chen Y., Xia J.* A de novo complex chromosomal rearrangement with a translocation 7;9 and 8q insertion in a male carrier with no infertility // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 59–62.

*Canto P., Soderlund D., Ramon G, Nishimura E., Mendez J.P.* Mutational analysis of the luteinizing hormone receptor gene in two individuals with Leydig cell tumors // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – **108**. – P. 148–152.

*Cargill M., Altshuler D., Ireland J., Sklar P., Ardlie K., Patil N., Shaw N., Lane C.R., Lim E.P., Kalyanaraman N., Nemesh J., Ziaugra L., Friedland L., Rolfe A., Warrington J., Lipshutz R., Daley G.Q., Lander E.S.* Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes // *Nat. Genet.* – 1999. – **22**. – P. 231–2238.

*Carroll M.C., Campbell R.D., Porter R.R.* Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – **82**. – P. 521–525.

*Carson J.L., Collier A.M.* Ciliary defects: cell biology and clinical perspectives // *Adv. Pediatr.* – 1988. – **35**. – P. 139–165.

*Cate R.L., Mattaliano R.J., Hession C., Tizard R., Farber N.M., Cheung A., Ninfa E.G.,*

- Frey A.Z., Gash D.J., Chow E.P. et al.* Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells // *Cell*. – 1986. – **45**. – P. 685–698.
- Chaganti R.S., Jhanwar S.C., Ehrenbard L.T., Kourides I.A., Williams J.J.* Genetically determined asynapsis, spermatogenic degeneration, and infertility in men // *Am. J. Hum. Genet.* – 1980. – **32**. – P. 833–848.
- Chai N.N., Salido E.C., Yen P.H.* Multiple functional copies of the RBM gene family, a spermatogenesis candidate on the human Y chromosome // *Genomics*. – 1997. – **45**. – P. 355–361.
- Chandley A.C.* The chromosomal basis of human infertility // *Br. Med. Bull.* – 1979. – **35**. – P. 181–186.
- Chandley A.C.* Meiotic studies and fertility in human translocation carriers // *The Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements* / Ed. A. Daniel. – New York: A.R. Liss, 1988. – P. 361–382.
- Chandley A.C.* Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as causal factors in male infertility // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**, Suppl. 1. – P. 45–50.
- Chandley A.C., Cooke H.J.* Human male fertility – Y-linked genes and spermatogenesis // *Hum. Mol. Genet.* – 1994. – **3**. – P. 1449–1452.
- Chandley A.C., Edmond P.* Meiotic studies on a subfertile patient with a ring Y chromosome // *Cytogenetics*. – 1971. – **10**. – P. 295–304.
- Chandley A.C., Edmond P., Christie S., Gowans L., Fletcher J., Frackiewicz A., Newton M.* Cytogenetics and infertility in man. 1. Karyotype and seminal analysis: results of a five-year survey of men attending a subfertility clinic // *Ann. Hum. Genet.* – 1975. – **39**. – P. 231–254.
- Chandley A.C., Maclean N., Edmond P., Fletcher J., Watson G.S.* Cytogenetics and infertility in man. 2. Testicular histology and meiosis // *Ann. Hum. Genet.* – 1976. – **40**. – P. 165–176.
- Chang C.S., Kokontis J., Liao S.T.* Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors // *Science*. – 1988. – **240**. – P. 324–326.
- Chavez B., Valdez E., Vilchis F.* Uniparental disomy in steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 3147–3150.
- Chemes H.E., Rawe V.Y.* Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men // *Hum. Reprod. Update*. – 2003. – **9**. – P. 405–428.
- Chemes H.E., Brugo S., Zanchetti F., Carrere C., Lavieri J.C.* Dysplasia of the fibrous sheath: an ultrastructural defect of human spermatozoa associated with sperm immotility and primary sterility // *Fertil. Steril.* – 1987. – **48**. – P. 664–669.
- Chemes H.E., Olmedo S.B., Carrere C., Oses R., Carizza C., Leisner M., Blaquier J.* Ultrastructural pathology of the sperm flagellum: association between flagellar pathology and fertility prognosis in severely asthenozoospermic men // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 2521–2526.
- Chen S.A., Besman M.J., Sparkes R.S., Zollman S., Klisak I., Mohandas T., Hall P.F., Shively J.E.* Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15 // *DNA*. – 1988. – **7**. – P. 27–38.
- Cheng C.K., Leung P.C.K.* Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans // *Endocr. Rev.* – 2005. – **26**. – P. 283–306.
- Chevret E., Rousseaux S., Monteil M., Usson Y., Cozzi J., Pelletier R., Sule B.* Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male // *Hum. Genet.* – 1996. – **97**. – P. 171–175.
- Chevret E., Rousseaux S., Monteil M., Usson Y., Cozzi J., Pelletier R., Sule B.* Meiotic behaviour of sex chromosomes investigated by three-colour FISH on 35,142 sperm nuclei from two

47,XXY males // *Hum. Genet.* – 1997. – **99**. – P. 407–412.

*Chua S.C Jr., White D.W., Wu-Peng X.S., Liu S.M., Okada N., Kershaw E.E., Chung W.K., Power-Kehoe L., Chua M., Tartaglia L.A., Leibel R.L.* Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr) // *Diabetes.* – 1996. – **45**. – P. 1141–1143.

*Chung B.-C., Mattson K.J., Voutilainen R., Mohandas T.K., Miller W.L.* Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – **83**. – P. 8962–8966.

*Chung Y.-P., Hwa H.-L., Tseng L.-H., Shyu M.-K., Lee C.-N., Shih J.-C., Hsieh F.-J.* Prenatal diagnosis of monosomy 10q25 associated with single umbilical artery and sex reversal: report of a case // *Prenat. Diagn.* – 1998. – **18**. – P. 73–77.

*Clark B.J., Wells J., King S.R., Stocco D.M.* The purification, cloning, and expression of a novel luteinizing hormone-induced mitochondrial protein in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Characterization of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**. – P. 28314–28322.

*Clementini E., Palka C., Iezzi I., Stuppia L., Guanciali-Franchi P., Tiboni G.M.* Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 437–442.

*Cogan J.D., Phillips J.A.* 3<sup>rd</sup>. Growth disorders caused by genetic defects in the growth hormone pathway // *Adv. Pediatr.* – 1998. – **45**. – P. 337–361.

*Cohen P.E., Pollack S.E., Pollard J.W.* Genetic analysis of chromosome pairing, recombination, and cell cycle control during first meiotic prophase in mammals // *Endocr. Rev.* – 2006. – **27**. – P. 398–426.

*Colls P., Blanco J., Martinez-Pasarell O., Vidal F., Egozcue J., Marquez C., Guitart M., Templado C.* Chromosome segregation in a man heterozygous for a pericentric inversion, inv(9)(p11q13), analyzed by using sperm karyotyping and two-

color fluorescence in situ hybridization on sperm nuclei // *Hum. Genet.* – 1997. – **99**. – P. 761–765.

*Cooke H.J.* Y chromosome and male infertility // *Rev. Reprod.* – 1999. – **4**. – P. 5–10.

*Cooke H.J., Saunders P.T.* Mouse models of male infertility // *Nat. Rev. Genet.* – 2002. – **3**. – P. 790–801.

*Cooke P.S., Buchanan D.L., Lubahn D.B., Cunha G.R.* Mechanism of estrogen action: lessons from the estrogen receptor- $\alpha$  knock-out mouse // *Biol. Reprod.* – 1998. – **59**. – P. 470–475.

*Cooper C.S., Sandlow J.I.* Azoospermia in a 46,XX/47,XXX phenotypic male // *Urology.* – 1996. – **48**. – P. 947–948.

*Costa-Santos M., Kater C.E., Auchus R.J.; Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group.* Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004a. – **89**. – P. 49–60.

*Costa-Santos M., Kater C.E., Dias E.P., Auchus R.J.* Two intronic mutations cause 17-hydroxylase deficiency by disrupting splice acceptor sites: direct demonstration of aberrant splicing and absent enzyme activity by expression of the CYP17 gene in HEK-293 cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004b. – **89**. – P. 43–48.

*Costes B., Girodon E., Ghanem N., Flori E., Jardin A., Soufir J.C., Goossens M.* Frequent occurrence of the CFTR intron 8 (TG)<sub>n</sub> 5T allele in men with congenital bilateral absence of the vas deferens // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1995. – **3**. – P. 285–293.

*Couse J.F., Korach K.S.* Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? // *Endocr. Rev.* – 1999. – **20**. – P. 358–417.

*Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S., Pelletier R., Benitz V., Jalbert H., Sule B.* Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient //

Hum. Genet. – 1994. – **93**. – P. 32–34.

*Cram D.S., Ma K., Bhasin S., Arias J., Pandjaitan M., Chu B., Audrins M.S., Saunders D., Quinn F., de Kretser D., McLachlan R.* Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions // *Fertil. Steril.* – 2000. – **74**. – P. 909–915.

*Cruger D.G., Agerholm I., Byriel L., Fedder J., Bruun-Petersen G.* Genetic analysis of males from intracytoplasmic sperm injection couples // *Clin. Genet.* – 2003. – **64**. – P. 198–203.

*Culard J.F., Desgeorges M., Costa P., Laussel M., Razakatzara G., Navratil H., Demaille J., Clausters M.* Analysis of the whole *CFTR* coding regions and splice junctions in azoospermic men with congenital bilateral aplasia of epididymis or vas deferens // *Hum. Genet.* – 1994. – **93**. – P. 467–470.

*Dattani M.T., Martinez-Barbera J.P., Thomas P.Q., Brickman J.M., Gupta R., Martensson I.L., Toresson H., Fox M., Wales J.K., Hindmarsh P.C., Krauss S., Beddington R.S., Robinson I.C.* Mutations in the homeobox gene *HESX1/Hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse // *Nat. Genet.* – 1998. – **19**. – P. 125–133.

*De Braekeleer M., Dao T.N.* Cytogenetic studies in male infertility: a review // *Hum. Reprod.* – 1991. – **6**. – P. 245–250.

*De Braekeleer M., Ferec C.* Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 669–677.

*Dejager S., Bry-Gaillard H., Bruckert E., Eymard B., Salachas F., LeGuem E., Tardieu S., Chadarevian R., Giral P., Turpin G.* A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 3893–3901.

*De la Chapelle A.* Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes // *Am. J. Hum. Genet.* – 1972. – **24**. – P. 71–105.

*De Llanos M., Balleca J.L., Gazquez C., Margarit E., Oliva R.* High frequency of gr/gr chromosome Y deletions in consecutive oligospermic ICSI candidates // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 216–220.

*Del Castillo E.B., Trabucco A., De La Balze F.A.* Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells // *J. Clin. Endocrinol.* – 1947. – **7**. – P. 493–502.

*Denschlag D., Tempfer C., Kunze M., Wolff G., Keck C.* Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review // *Fertil. Steril.* – 2004. – **82**. – P. 775–779.

*De Roux N., Young J., Misrahi M., Genet R., Chanson P., Schaison G., Milgrom E.* A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor // *N. Eng. J. Med.* – 1997. – **337**. – P. 1597–1603.

*De Vaal O.M.* Genital intersexuality in three brothers, connected with consanguineous marriages in the three previous generations // *Acta. Paediatr.* – 1955. – **44**. – P. 35–39.

*De Vries J.W., Hoffer M.J., Repping S., Hoovers J.M., Leschot N.J., van der Veen F.* Reduced copy number of *DAZ* genes in subfertile and infertile men // *Fertil. Steril.* – 2002. – **77**. – P. 68–75.

*Diemer T., Desjardins C.* Developmental and genetic disorders in spermatogenesis // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – **5**. – P. 120–140.

*Dode C., Levilliers J., Dupont J.M., De Paepe A., Le Du N., Soussi-Yanicostas N., Coimbra R.S., Delmaghani S., Compain-Nouaille S., Baverel F., Pecheux C., Le Tessier D., Cruaud C., Delpech M., Speleman F., Vermeulen S., Amalfitano A., Bachelot Y., Bouchard P., Cabrol S., Carel J.C., Delemarre-van de Waal H., Goulet-Salmon B., Kottler M.L., Richard O., Sanchez-Franco F., Saura R., Young J., Petit C., Hardelin J.P.* Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome // *Nat. Genet.* – 2003. – **33**. – P. 463–465.

*Dohle G.R., Veeze H.J., Overbeek S.E.,*

- van den Ouweland A.M.W., Halley D.J.J., Weber R.F.A., Niermeijer M.F. The complex relationships between cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical, electrophysiological and genetic data // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 371–374.
- Dohle G.R., Halley D.J.J., Van Hemel J.O., van den Ouweland A.M.W., Pieters M.H.E.C., Weber R.F.A., Govaerts L.C.P. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 13–16.
- Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Rapp G.K., Jungwirth A., Weidner W.; The EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility // *Eur. Urol.* – 2005. – **48**. – P. 703–711.
- Downie S.E., Flaherty S.P., Matthews C.D. Detection of chromosomes and estimation of aneuploidy in human spermatozoa using fluorescence in-situ hybridization // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – **3**. – P. 585–598.
- Dowsing A.T., Yong E.L., Clark M., McLachlan R.I., de Kretser D.M., Trounson A.O. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene // *Lancet.* – 1999. – **354**. – P. 640–643.
- Dufau M.L. The luteinizing hormone receptor // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – **60**. – P. 461–496.
- Duzcan F., Atmaca M., Cetin G.O., Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – **82**. – P. 5–56.
- Eddy E.M., Washburn T.F., Bunch D.O., Goulding E.H., Gladen B.C., Lubahn D.B., Korach K.S. Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility // *Endocrinology.* – 1996. – **137**. – P. 4796–4805.
- Edwards R.G., Bishop C.E. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – **3**. – P. 549–554.
- Eggermann K., Mau U.A., Bujdoso G., Kotlai E., Engels H., Schubert R., Eggermann T., Raff R., Schwanz G. Supernumerary marker chromosomes derived from chromosome 15: analysis of 32 new cases // *Clin. Genet.* – 2002. – **62**. – P. 89–93.
- Egozcue J., Templado C., Vidal F., Navarro J., Morer-Fargas F., Marina S. Meiotic studies in a series of 1100 infertile and sterile males // *Hum. Genet.* – 1983. – **65**. – P. 185–188.
- Egozcue S., Blanco J., Vendrell J.M., Garcia F., Veiga A., Aran B., Barri P.N., Vidal F., Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion // *Hum. Reprod. Update.* – 2000. – **6**. – P. 93–105.
- Elhaji Y.A., Wu J.H., Gottlieb B., Beitel L.K., Alvarado C., Batist G., Trifiro M.A. An examination of how different mutations at arginine 855 of the androgen receptor result in different androgen insensitivity phenotypes // *Mol. Endocrinol.* – 2004. – **18**. – P. 1876–1886.
- Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – **297**. – P. 1–6.
- Elliott D.J., Millar M.R., Oghene K., Ross A., Kiesewetter F., Pryor J., McIntyre M., Hargreave T.B., Saunders P.T.K., Vogt P.H., Chandley A.C., Cooke H. Expression of RBM in the nuclei of human germ cells is dependent on a critical region of the Y chromosome long arm // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – **94**. – P. 3848–3853.
- Elsawi M.M., Pryor J.P., Klufio G., Barnes C., Patton M.A. Genital tract function in men with Noonan syndrome // *J. Med. Genet.* – 1994. – **31**. – P. 468–470.
- Engesaeth V.G., Warner J.O., Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome // *Pediatr. Pulmonol.* – 1993. – **16**. – P. 9–12.
- Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G., Nordenskjöld M., Gustafsson J.-A. Human estrogen receptor  $\beta$ -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern // *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab. – 1997. – **82**. – P. 4258–4265.
- Escudero T., Lee M., Carrel D., Blanco J., Munne S.* Analysis of chromosome abnormalities in sperm and embryos from two 45,XY,t(13;14)(q10;q10) carriers // *Prenat. Diagn.* – 2000. – **20**. – P. 599–602.
- Escudero T., Abdelhadi I., Sandalinas M., Munne S.* Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations // *Fertil. Steril.* – 2003. – **79**. – P. 1528–1534.
- Estop A.M., Van Kirk V., Cieply K.* Segregation analysis of four translocations, t(2;18), t(3;15), t(5;7), and t(10;12), by sperm chromosome studies and a review of the literature // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1995a. – **70**. – P. 80–87.
- Estop A.M., Marquez C., Munne S., Navarro J., Cieply K., Van Kirk V., Martorell M.R., Benet J., Templado C.* An analysis of human sperm chromosome breakpoints // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995b. – **56**. – P. 452–460.
- Estop A.M., Munne S., Cieply K.M., Vandermark K.K., Lamb A.N., Fisch H.* Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 124–127.
- Evans B.A., Bowen D.J., Smith P.J., Clayton P.E., Gregory J.W.* A new point mutation in the luteinizing hormone receptor gene in familial and sporadic male limited precocious: genotype does not always correlate with phenotype // *J. Med. Genet.* – 1996. – **33**. – P. 143–147.
- Fan Y.S., Sasi R., Lee C., Winter J.S., Waterman M.R., Lin C.C.* Localization of the human CYP17 gene (cytochrome P450(17 $\alpha$ )) to 10q24.3 by fluorescence in situ hybridization and simultaneous chromosome banding // *Genomics.* – 1992. – **14**. – P. 1110–1111.
- Fauser B.C.J.M.* Reproductive Medicine. Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals. – Boca Raton etc.: The Parthenon Publishing Group, 2003. – 695 p.
- Feng H.L.* Molecular biology of male infertility // *Arch. Androl.* – 2003. – **49**. – P. 19–27.
- Ferguson-Smith M.A.* X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome // *Lancet.* – 1966. – **2**. – P. 475–476.
- Ferguson-Smith M.A.* Abnormalities of human sex determination // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1992. – **15**. – P. 518–525.
- Ferguson-Smith M.A., Lennox B., Mack W.S., Stewart J.S.* Klinefelter's syndrome; frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex // *Lancet.* – 1957. – **273**. – P. 167–169.
- Ferlin A., Moro E., Rossi A., Dallapiccola B., Foresta C.* The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men // *J. Med. Genet.* – 2003a. – **40**. – P. 18–24.
- Ferlin A., Simonato M., Bartoloni L., Rizzo G., Bettella A., Dotorini T., Dallapiccola B., Foresta C.* The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003b. – **88**. – P. 4273–4279.
- Ferlin A., Bartoloni L., Rizzo G., Roverato A., Garolla A., Foresta C.* Androgen receptor gene CAG and GGC repeat length in idiopathic male infertility // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – **10**. – P. 417–421.
- Ferlin A., Tessari A., Ganz F., Marchina E., Barlati S., Garolla A., Engl B., Foresta C.* Association of partial AZFc region deletions with spermatogenic impairment and male infertility // *J. Med. Genet.* – 2005. – **42**. – P. 209–213.
- Ferlin A., Bogatcheva N.V., Gianesello L., Pepe A., Vinanzi C., Agoulnik A.I., Foresta C.* Insulin-like factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome: clinical and functional characterization // *Mol. Hum. Reprod.* – 2006. – **12**. – P. 401–406.
- Fernandes S., Paracchini S., Meyer L.H., Florida G., Tyler-Smith C., Vogt P.H.* A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – **74**. – P. 180–187.



- Fernandez-Cancio M., Rodo J., Andaluz P., Martinez de Osaba M.J., Rodriguez-Hierro F., Esteban C., Carrascosa A., Audi L.* Clinical, biochemical and morphologic diagnostic markers in an infant male pseudohermaphrodite patient with compound heterozygous mutations (G115D/R246W) in SRD5A2 gene // *Horm. Res.* – 2004. – **62**. – P. 259–264.
- Fisher C.R., Graves K.H., Parlow A.F., Simpson E.R.* Characterization of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the *cyp19* gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – **95**. – P. 6965–6970.
- Fofanova O., Takamura N., Kinoshita E., Parks J.S., Brown M.R., Peterkova V.A., Evgrafov O.V., Goncharov N.P., Bulatov A.A., Dedov I.I., Yamashita S.* Compound heterozygous deletion of the PROP1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**. – P. 2601–2604.
- Foresta C., Ferlin A.* Role of INSL3 and LGR8 in cryptorchidism and testicular functions // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – **9**. – P. 294–298.
- Foresta C., Ferlin A., Garolla A., Moro E., Pistorello M., Barbaux S., Rossato M.* High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome // *Hum. Reprod.* – 1998a. – **13**. – P. 302–307.
- Foresta C., Galeazzi C., Bettella A., Stella M., Scandellari C.* High incidence of sperm sex chromosome aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998b. – **83**. – P. 203–205.
- Foresta C., Moro E., Garolla A., Onisto M., Ferlin A.* Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 3660–3665.
- 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. – **9**. – P. 1161–1169.
- Foresta C., Bettella A., Moro E., Roverato A., Meirico M., Ferlin A.* Sertoli cell function in infertile patients with and without microdeletions of the azoospermia factors on the Y chromosome long arm // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001a. – **86**. – P. 2414–2419.
- Foresta C., Moro E., Ferlin A.* Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis // *Endocr. Rev.* – 2001b. – **22**. – P. 226–239.
- Foresta C., Moro E., Ferlin A.* Prognostic value of Y deletion analysis // *Hum. Reprod.* – 2001c. – **16**. – P. 1543–1547.
- 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**. – P. 303–312.
- Foresta C., Bettella A., Vinanzi C., Dabrilii P., Meriggiola M.C., Garolla A., Ferlin A.* A novel circulating hormone of testis origin in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 5952–5958.
- Foresta C., Garolla A., Bartoloni L., Bettella A., Ferlin A.* Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 152–156.
- Forrest J.B., Rossman C.M., Newhouse M.T., Ruffin R.* Activation of nasal cilia in immotile cilia syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – **120**. – P. 511–515.
- Forti G., Krausz C.* Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**. – P. 4177–4188.
- Fox M.S., Reijo Pera R.A.* Male infertility, genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2001. – **184**. – P. 41–49.
- Franco B., Guioli S., Pragliola A., Incerti B., Bardoni B., Tonlorenzi R., Carrozzo R., Maestrini E., Pieretti M., Taillon-Miller P., Brown C.J., Willard H.F., Lawrence C., Persico M.G., Camerino G., Ballabio A.* A gene deleted in Kallmann's syndrome shares



homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules // *Nature*. – 1991. – **353**. – P. 529–536.

*Gardner D.K., Weissman A., Howles C.M., Shoham Z.* Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Laboratory and Clinical Perspectives. – London: Martin Dunitz Ltd., 2001. – 768 p.

*Gardner R.J., Sutherland G.R.* Chromosome abnormalities and genetic counselling. – Oxford: Univ. Press, 2004. – 578 p.

*Geissler W.M., Davis D.L., Wu L., Bradshaw K., Patel S., Mendonca B.B., Elliston K.O., Wilson J.D., Russell D.W., Andersson S.* Male pseudohermaphroditism caused by mutations in testicular 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3 // *Nat. Genet.* – 1994. – **7**. – P. 34–39.

*Geller D.H., Auchus R.J., Mendonca B.B., Miller W.L.* The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency // *Nat. Genet.* – 1997. – **17**. – P. 201–205.

*Geller D.H., Auchus R.J., Miller W.L.* P450c17 mutations R347H and R358Q selectively disrupt 17,20-lyase activity by disrupting interactions with P450 oxidoreductase and cytochrome b<sub>5</sub> // *Mol. Endocrinol.* – 1999. – **13**. – P. 167–175.

*Gennari L., Nuti R., Bilezikian J.P.* Aromatase activity and bone homeostasis in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 5898–5907.

*Gersdorf E., Utermann B., Utermann G.* Trisomy 18 mosaicism in an adult woman with normal intelligence and history of miscarriage // *Hum. Genet.* – 1990. – **84**. – P. 298–299.

*Giachini C., Guarducci E., Longepied G., Degl'Innocenti S., Becherini L., Forti G., Mitchell M.J., Krausz C.* The gr/gr deletion(s): a new genetic test in male infertility? // *J. Med. Genet.* – 2005. – **42**. – P. 497–502.

*Gianfrancesco F., Esposito T., Montanini L., Ciccodicola A., Mumm S., Mazzarella R., Rao E., Giglio S., Rappold G., Forabosco A.* A novel pseudoautosomal gene encoding a putative GTP-binding protein resides in the vicinity of the

Xp/Yp telomere // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – **7**. – P. 407–414.

*Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K., Brown M., Brufsky A., Talcott J., Hennekens C.H., Kantoff P.W.* The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – **94**. – P. 3320–3323.

*Girardi S.K., Mielnik A., Schlegel P.H.* Submicroscopic deletions of the Y chromosome of infertile men // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1635–1641.

*Giwercman A., Kledal T., Schwartz M., Giwercman Y.L., Leffers H., Zazzi H., Wedell A., Skakkebaek N.E.* Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 2253–2259.

*Gonsalves J., Sun F., Schlegel P.N., Turek P.J., Hopps C.V., Greene C., Martin R.H., Reijo Pera R.A.* Defective recombination in infertile men // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – **13**. – P. 2875–2883.

*Gosden J.R., Middleton P.G., Rout D.* Localization of the human oestrogen receptor gene to chromosome 6q24→q27 by in situ hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1986. – **43**. – P. 218–220.

*Gottlieb B., Pinsky L., Beitel L.K., Trifiro M.* Androgen insensitivity // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – **89**. – P. 210–217.

*Gottlieb B., Beitel L.K., Wu J.H., Trifiro M.* The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update // *Hum. Mutat.* – 2004. – **23**. – P. 527–533.

*Gottlieb B., Lombroso R., Beitel L.K., Trifiro M.A.* Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility // *Reprod. Biomed. Online*. – 2005. – **10**. – P. 42–48.

*Greco E., Rienzi L., Ubaldi F., Tesarik J.* Klinefelter's syndrome and assisted reproduction // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 1068–1069.

Green S., Walter P., Kumar V., Krust A., Bornert J.-M., Argos P., Chambon P. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A // *Nature*. – 1986. – **320**. – P. 134–139.

Gromoll J., Partsch C.-J., Simoni M., Nordhoff V., Sippell W.G., Nieschlag E., Saxena B.B. A mutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**. – P. 476–480.

Gromoll J., Schulz A., Borta H., Gudermann T., Teerds K.J., Greschniok A., Nieschlag E., Seif F.J. Homozygous mutation within the conserved Ala-Phe-Asn-Glu-Thr motif of exon 7 of the LH receptor causes male pseudohermaphroditism // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – **147**. – P. 597–608.

Groth C., Lardelli M. The structure and function of vertebrate fibroblast growth factor receptor 1 // *Int. J. Dev. Biol.* – 2002. – **46**. – P. 393–400.

Grumbach M.M., Auchus R.J. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – **84**. – P. 4677–4694.

Guichaoua M.R., Quack B., Speed R.M., Noel B., Chandley A.C., Luciani J.M. Infertility in human males with autosomal translocations: meiotic study of a 14;22 Robertsonian translocation // *Hum. Genet.* – 1990. – **86**. – P. 162–166.

Guichard C., Harricane M.-C., Lafitte J.-J., Godard P., Zaegel M., Tack V., Lalau G., Bouvagnet P. Axonemal dynein intermediate-chain gene (DNAI1) mutations result in situs inversus and primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome) // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – **68**. – P. 1030–1035.

Guo W., Mason J.S., Stone C.G. Jr., Morgan S.A., Madu S.I., Baldini A., Lindsay E.A., Biesecker L.G., Copeland K.C., Horlick M.N. et al. Diagnosis of X-linked adrenal hypoplasia congenita by mutation analysis of the DAX1 gene // *JAMA*. – 1995. – **274**. – P. 324–330.

Gutierrez-Mateo C., Gadea L., Benet J., Wells D., Munne S., Navarro J. Aneuploidy 12 in a Robertsonian (13;14) carrier: case report // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 1256–1260.

Guttenbach M., Schakowski R., Schmid M. Incidence of chromosome 3, 7, 10, 11, 17 and X disomy in mature human sperm nuclei as determined by nonradioactive in situ hybridization // *Hum. Genet.* – 1994. – **93**. – P. 7–12.

Haavisto A.M., Pettersson K., Bergendahl M., Virkamaki A., Huhtaniemi I. Occurrence and biological properties of a common genetic variant of luteinizing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 1257–1263.

Habiby R.L., Boepple P., Nachtigall L., Sluss P.M., Crowley W.F. Jr., Jameson J.L. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production // *J. Clin. Invest.* – 1996. – **98**. – P. 1055–1062.

Hagg E., Tollin C., Beregman B. Isolated FSH deficiency in a male. A case report // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1978. – **12**. – P. 287–289.

Hamaguchi K., Arikawa M., Yasunaga S., Kakuma T., Fukagawa K., Yanase T., Nawata H., Sakata T. Novel mutation of the DAX1 gene in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – **76**. – P. 62–66.

Han T.H., Ford J.H., Flaherty S.P., Webb G.C., Matthews C.D. A fluorescent in situ hybridization analysis of the chromosome constitution of ejaculated sperm in a 47,XXY male // *Clin. Genet.* – 1994. – **45**. – P. 67–70.

Hannema S.E., Scott I.S., Hodapp J., Martin H., Coleman N., Schwabe J.W., Hughes I.A. Residual activity of mutant androgen receptors explains Wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**. – P. 5815–5822.

Hardelin J.P., Levilliers J., Blanchard S., Carel J.C., Leutenegger M., Pinard-Bertelto J.P., Bouloux P., Petit C. Heterogeneity in the mutations responsible for

- X chromosome-linked Kallmann syndrome // *Hum. Mol. Genet.* – 1993a. – **2**. – P. 373–377.
- Hardelin J.P., Levilliers J., Young J., Pholsena M., Legouis R., Kirk J., Bouloux P., Petit C., Schaison G.* Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993b. – **76**. – P. 827–831.
- Hargreave T.B.* Genetic basis of male infertility // *Br. Med. Bull.* – 2000. – **56**. – P. 650–671.
- Harley V.R., Clarkson M.J., Argentaro A.* The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9] // *Endocr. Rev.* – 2003. – **24**. – P. 466–487.
- Hassold T.J., Sherman S.L., Pettay D., Page D.C., Jacobs P.A.* XY chromosome nondisjunction in man is associated with diminished recombination in the pseudoautosomal region // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – **49**. – P. 253–260.
- Hay I.D.* Pubertal failure in congenital adrenocortical hypoplasia // *Lancet.* – 1977. – **2**. – P. 1035–1036.
- Hay I.D., Smail P.J., Forsyth C.C.* Familial cytomegalic adrenocortical hypoplasia: an X-linked syndrome of pubertal failure // *Arch. Dis. Child.* – 1981. – **56**. – P. 715–721.
- Hayes F.J., Pitteloud N., De Cruz S., Crowley W.F. Jr., Boepple P.A.* Importance of inhibin B in the regulation of FSH secretion in the human male // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**. – P. 5541–5546.
- Heremans G.F., Moolenaar A.J., Van Gelderen H.M.* Female phenotype in a male child due to 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency // *Arch. Dis. Child.* – 1976. – **51**. – P. 721–723.
- Herrmann B.L., Saller B., Janssen O.E., Gocke P., Bockisch A., Sperling H., Mann K., Broecker M.* Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 5476–5484.
- Hess R.A.* Oestrogen in fluid transport in efferent ducts of the male reproductive tract // *Rev. Reprod.* – 2000. – **5**. – P. 84–92.
- Higashi Y., Yoshioka H., Yamane M., Gotoh O., Fukjii-Kuriyama Y.* Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – **83**. – P. 2841–2845.
- Hiort O.* Neonatal endocrinology of abnormal male sexual differentiation: molecular aspects // *Horm. Res.* – 2000. – **53**, Suppl. 1. – P. 38–41.
- Hiort O., Sinnecker G.H., Holterhus P.M., Nitsche E.M., Kruse K.* Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation of single-case families // *J. Pediatr.* – 1998. – **132**. – P. 939–943.
- Hiort O., Holterhus P.-M., Werner R., Marschke C., Hoppe U., Partsch C.-J., Riepe F.G., Acherman J.C., Struve D.* Homozygous disruption of P450scc (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY sex reversal and severe adrenal failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 538–541.
- Holdcraft R.W., Braun R.E.* Androgen receptor function is required in Sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids // *Development.* – 2004. – **131**. – P. 459–467.
- Holterhus P.-M., Sinnecker G.H.G., Hiort O.* Phenotypic diversity and testosterone-induced normalization of mutant L712F androgen receptor function in a kindred with androgen insensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – **85**. – P. 3245–3250.
- Honda S., Morohashi M., Nomura M., Takeya H., Kitajima M., Omura T.* Ad4BP regulating steroidogenic P-450 gene is a member of steroid hormone receptor superfamily // *J. Biol. Chem.* – 1993. – **268**. – P. 7494–7502.
- Honda S., Harada N., Ito S., Takagi Y., Maeda Y.* Disruption of sexual behaviour in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the *cyp19* gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – **252**. – P. 445–449.
- Hristova R., Ko E., Greene C., Rademaker A., Chernos J., Martin R.* Chromosome abnormal-

- ities in sperm from infertile men with asthenoteratozoospermia // *Biol. Reprod.* – 2002. – **66**. – P. 1781–1783.
- Hsing A.W., Gao Y.-T., Wu G., Wang X., Deng J., Chen Y.-L., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K., Benichou J., Chang C.* Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China // *Cancer Res.* – 2000. – **60**. – P. 5111–5116.
- Hsu L.Y.* Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – **53**. – P. 108–140.
- Huang A., Campbell C.E., Bonetta L., McAndrews-Hill M.S., Chilton-MacNeill S., Coppes M.J., Law D.J., Feinberg A.P., Yeger H., Williams B.R.* Tissue, developmental, and tumor-specific expression of divergent transcripts in Wilms tumor // *Science.* – 1990. – **250**. – P. 991–994.
- Huhtaniemi I.T.* Polymorphism of gonadotropin action; molecular mechanisms and clinical implications // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*. – 1996. – **56**. – P. 743–751.
- Huhtaniemi I.T., Pettersson K.S.I.* Alterations in gonadal steroidogenesis in individuals expressing a common genetic variant of luteinizing hormone // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1999. – **69**. – P. 281–285.
- Huhtaniemi I.T., Themmen A.P.N.* Mutations in human gonadotropin and gonadotropin-receptor genes // *Endocrine.* – 2005. – **26**. – P. 207–217.
- Hulten M., Eliasson R., Tillinger K.G.* Low chiasma count and other meiotic irregularities in two infertile 46,XY men with spermatogenic arrest // *Hereditas.* – 1970. – **65**. – P. 285–290.
- Hunter C.P., Wood W.B.* Evidence from mosaic analysis of the masculinizing gene *her-1* for cell interactions in *C. elegans* sex determination // *Nature.* – 1992. – **355**. – P. 551–555.
- Huynh T., Mollard R., Trounson A.* Selected genetic factors associated with male infertility // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 183–198.
- Ignacak M., Hilczer M., Zarzycki J., Trzeciak W.H.* Substitution of M398T in the second transmembrane helix of the LH receptor in a patient with familial male-limited precocious puberty // *Endocr. J.* – 2000. – **47**. – P. 595–599.
- Iitsuka Y., Bock A., Nguyen D.D., Samango-Sprouse C.A., Simpson J.L., Bischoff F.Z.* Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – **98**. – P. 25–31.
- Ikeda Y., Swain A., Weber T.J., Hentges K.E., Zanaria E., Lalli E., Tamai K.T., Sassone-Corsi P., Lovell-Badge R., Camerino G., Parker K.L.* Steroidogenic factor 1 and DAX1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development // *Mol. Endocrinol.* – 1996. – **10**. – P. 1261–1272.
- Imbeaud S., Carre-Eusebe D., Rey R., Belville C., Josso N., Picard J.Y.* Molecular genetics of the persistent Mullerian duct syndrome: a study of 18 families // *Hum. Mol. Genet.* – 1994. – **3**. – P. 125–131.
- Imbeaud S., Faure E., Lamarre I., Mattei M.-G., di Clemente N., Tizard R., Carre-Eusebe D., Belville C., Tragethon L., Tonkin C., Nelson J., McAuliffe M., Bidart J.-M., Lababidi A., Josso N., Cate R.L., Picard J.-V.* Insensitivity to anti-Mullerian hormone due to a mutation in the anti-Mullerian hormone receptor // *Nat. Genet.* – 1995. – **11**. – P. 382–388.
- Imbeaud S., Belville C., Messika-Zeitoun L., Rey R., di Clemente N., Josso N., Picard J.-Y.* A 27 base-pair deletion of the anti-Mullerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent Mullerian duct syndrome // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – **5**. – P. 1269–1277.
- Irvine D.S.* Epidemiology and aetiology of male infertility // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**, Suppl. 1. – P. 33–44.
- ISCN 2005.* An international system for human cytogenetic nomenclature / Eds L.G. Schaffer, N. Tommerup. – Basel: S. Karger, 2005. – **6**. – P. 128.

- Ivell R., Hartung S.* The molecular basis of cryptorchidism // *Mol. Hum. Reprod.* – 2003. – **9**. – P. 175 – 181.
- Izumi Y., Tatsumi K., Okamoto S., Ogawa T., Hosokawa A., Matsuo T., Kato Y., Fukui H., Amino N.* Analysis of the KAL1 gene in 19 Japanese patients with Kallmann syndrome // *Endor. J.* – 2001. – **48**. – P. 143–149.
- Jacobs P.A., Hassold T.J.* The origin of numerical chromosome abnormalities // *Adv. Genet.* – 1995. – **33**. – P. 101–133.
- Jacobs P.A., Strong J.A.* A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism // *Nature.* – 1959. – **183**. – P. 302–303.
- Jagiello G., Atwell J.D.* Prevalence of testicular feminisation // *Lancet.* – 1962. – **1**. – P. 329–332.
- Jameson J.L.* Inherited disorders of the gonadotropin hormones // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1996. – **125**. – P.143–149.
- Jamieson C.R., van der Burgt I., Brady A.F., van Reen M., Elswawi M.M., Hol F., Jefferey S., Patton M.A., Mariman E.* Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12 // *Nat. Genet.* – 1994. – **8**. – P.357–360.
- Jarzabek K., Zbucka M., Pepinski W., Szamatowicz J., Domitrz J., Janica J., Wotczynski S., Szamatowicz M.* Cystic fibrosis as a cause of infertility // *Reprod. Biol.* – 2004. – **4**. – P. 119–129.
- Jenkins E.P., Andersson S., Imperato-McGinley J., Wilson J.D., Russell D.W.* Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase // *J. Clin. Invest.* – 1992. – **89**. – P. 293–300.
- Jequier A.M., Ansell I.D., Bullimore N.J.* Congenital absence of the vasa deferentia presenting with infertility // *J. Androl.* – 1985. – **6**. – P. 15–19.
- Jezequel P., Dubourg C., Le Lannou D., Odent S., Le Gall J.-Y., Blayau M., Le Treut A., David V.* Molecular screening of the CFTR gene in men with anomalies of the vas deferens: identification of three novel mutations // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 1063–1067.
- Jobling M.A., Samara V., Pandya A., Fretwell N., Bernasconi B., Mitchell R.J., Gerelsaikhan T., Dashnyam B., Sajantila A., Salo P.J., Nakahori Y., Disteche C.M., Thangaraj K., Singh L., Crawford M.H., Tyler-Smith C.* Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the Y chromosome in normal males // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – **5**. – P.1767–1775.
- Johannisson R., Schwinger E., Wolff H.H., vom Ende V., Lohrs U.* The effect of 13;14 Robertsonian translocations on germ-cell differentiation in infertile males // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1993. – **63**. – P. 151–155.
- Johnson M.D., Tho S.P.T., Behzadian A., McDonough P.G.* Molecular scanning of Yq11 (interval 6) in men with Sertoli-cell-only syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – **161**. – P. 1732–1737.
- Kadandale J.S., Wachtel S.S., Tunca Y., Martens P.R., Wilroy R.S., Tharapel A.T.* Deletion of RBM and DAZ in azoospermia: evaluation by PRINS // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – **107**. – P. 105–108.
- Kaiser U.B., Dushkin H., Altherr M.R., Beier D.R., Chin W.W.* Chromosomal localization of the gonadotropin-releasing hormone receptor gene to human chromosome 4q13.1-q21.1 and mouse chromosome 5 // *Genomics.* – 1994. – **20**. – P. 506–508.
- Kallmann F.J., Schoenfeld W.A., Barrera S.E.* The genetic aspects of primary eunuchoidism // *Am. J. Ment. Defic.* – 1944. – **48**. – P. 203–236.
- Kamischke A., Gromoll J., Simoni M., Behre H.M., Nieschlag E.* Transmission of a Y-chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 2320–2322.
- Kamp C., Huellen K., Fernandes S., Sousa M., Schlegel P.N., Mielnik A., Kleiman S., Yavets H., Krause W., Kupker W., Johannisson R., Schulze W., Weidner W., Barros A., Vogt P.H.* High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome // *Mol. Hum.*

Reprod. – 2001. – **7**. – P. 987–994.

*Katsumata N., Ohtake M., Hojo T., Ogawa E., Hara T., Sato N., Tanaka T.* Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (CYP11A) cause congenital adrenal insufficiency in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**. – P. 3808–3813.

*Katz M.G., Chu B., McLachlan R., Alexopoulos N.I., de Kretser D.M., Cram D.S.* Genetic follow-up of male offspring born by ICSI, using a multiplex fluorescent PCR-based test for Yq deletions // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – **8**. – P. 589–595.

*Kent-First M.* The critical and expanding role of genetics in assisted reproduction // *Prenat. Diagn.* – 2000. – **20**. – P. 536–551.

*Kent-First M., Muallem A., Shultz J., Pryor J., Roberts K., Nolten W., Meisner L., Chandley A., Gouchy G., Jorgensen L., Havighurst T., Grosch J.* Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection // *Mol. Reprod. Dev.* – 1999. – **53**. – P. 27–41.

*Kerem B., Kerem E.* The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1996. – **4**. – P. 65–73.

*Kim H.G., Herrick S.R., Lemyre E., Kishikawa S., Salisz J.A., Seminara S., MacDonald M.E., Bruns G.A.P., Morton C.C., Quade B.J., Gusella J.F.* Hypogonadotropic hypogonadism and cleft lip and palate caused by a balanced translocation producing haploinsufficiency for FGFR1 // *J. Med. Genet.* – 2005. – **42**. – P. 666–672.

*Kim S.-S., Jung S.-C., Kim H.-J., Monn H.-R., Lee J.-S.* Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations // *J. Korean Med. Sci.* – 1999. – **14**. – P. 373–376.

*Kim S.W., Kim K.D., Paick J.S.* Microdeletions within the azoospermia factor subregions of the Y chromosome in patients with idiopathic azoospermia // *Fertil. Steril.* – 1999. – **72**. – P. 349–353.

*King T.E., Bosch E., Adams S.M., Parkin E.J., Rosser Z.H., Jobling M.A.* Inadvertent diagnosis of male infertility through genealogical DNA testing // *J. Med. Genet.* – 2005. – **42**. – P. 366–368.

*Kjessler B., Lundberg P.O.* Dysfunction of the neuroendocrine system in nine males with aspermia // *Fertil. Steril.* – 1974. – **25**. – P. 1007–1017.

*Kleiman S.E., Yogev L., Gamzu R., Hauser R., Botchan A., Lessing J.B., Paz G., Yavetz H.* Genetic evaluation of infertile men // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 33–38.

*Kobayashi K., Mizuno K., Hida A., Komaki R., Tomita K., Matsushita I., Namiki M., Iwamoto T., Tamura S., Minowada S. et al.* PCR analysis of the Y chromosome long arm in azoospermic patients: evidence for a second locus required for spermatogenesis // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – **4**. – P. 974.

*Koehler K.E., Hawley R.S., Sherman S., Hassold T.* Recombination and nondisjunction in humans and flies // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – **5**. – P. 1495–1504.

*Kohler B., Lumbroso S., Leger J., Audran F., Sarret Grau E., Kurtz F., Pinto G., Salerno M., Semitcheva T., Czernichow P., Sultan C.* Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**. – P. 106–111.

*Koide S.S., Wang L., Kamada M.* Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigen // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 2000. – **224**. – P. 123–132.

*Kosel S., Burggraf S., Fingerhut R., Dürr H.G., Roscher A.A., Olgemüller B.* Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Chem.* – 2005. – **51**. – P. 298–304.

*Kostiner D.R., Turek P.J., Reijo R.A.* Male infertility: analysis of the markers and genes on the human Y chromosome // *Hum. Reprod.* –