

Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний

М.В. Немцова^{1, 2}, И.С. Данцев³, Д.С. Михайленко^{1, 2}, О.Б. Лоран³

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Марина Вячеславовна Немцова nemtsova_m_y@mail.ru

При изучении мужского бесплодия отмечено, что в большинстве случаев гипоспадия, крипторхизм, тестикулярный микролитиаз, а также нарушение сперматогенеза и герминогенные опухоли яичка могут быть клиническим проявлением синдрома тестикулярной дисгенезии, причиной которого является нарушение эмбрионального развития репродуктивных органов. В последнее десятилетие технологический прогресс в области молекулярной генетики позволил осуществить направленный поиск генетических факторов, связанных с нарушением репродукции у мужчин. В настоящем обзоре мы попытались проанализировать имеющиеся данные литературы относительно синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний, а также факторов риска, связанных с его развитием. Особое внимание уделено рассмотрению генетических факторов, обуславливающих проявление тестикулярного микролитиаза, крипторхизма и герминогенных опухолей яичка как отдельных клинических состояний, так и в составе синдрома тестикулярной дисгенезии. Знание генетических аспектов нарушения репродукции позволит охарактеризовать сложную взаимосвязь генома человека с клиническим фенотипом, прояснить роль неблагоприятных факторов внешней среды и образа жизни индивидуума и предложить новые подходы к лечению.

Ключевые слова: герминогенная опухоль яичка, тестикулярный микролитиаз, single nucleotide polymorphism (SNP), генотип высокого риска, фактор риска, синдром тестикулярной дисгенезии

Для цитирования: Немцова М.В., Данцев И.С., Михайленко Д.С., Лоран О.Б. Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний. Онкоурология 2018;14(3):92–106.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-92-106

Genetic aspects of testicular dysgenesis syndrome and associated conditions

M.V. Nemtsova^{1, 2}, I.S. Dantsev³, D.S. Mikhaylenko^{1, 2}, O.B. Loran³

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build.1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Today it is noted that the most cases of the hypospadias, cryptorchidism, testicular microlithiasis, as well as problems of semen quality and testicular germ cell tumours can be a clinical manifestation of testicular dysgenesis syndrome caused by abnormal development of reproductive organs. In the last decade, technological progress in the molecular genetics has made possible to carry out a directed search for genetic factors associated with reproductive disorders in men. In the review we attempted to analyze available literature data on the testicular dysgenesis syndrome and its constituent condition and also to consider the risk factors associated with its development. We give particular attention to the consideration of genetic factors that determine the manifestation of testicular microlithiasis, cryptorchidism and testicular germ cell tumors, both individual clinical conditions and in the syndrome of testicular dysgenesis. Knowledge of the genetic aspects of reproductive damage will allow us to characterize the complex interconnection of the human genome with the clinical phenotype, clarify the role of unfavorable factors of the environment and the lifestyle of the individual, and suggest new approaches to treatment.

Key words: testicular germ cell tumor, testicular microlithiasis, single nucleotide polymorphism (SNP), high-risk genotype, risk factor, testicular dysgenesis syndrome

For citation: Nemtsova M.V., Dantsev I.S., Mikhaylenko D.S., Loran O.B. Genetic aspects of testicular dysgenesis syndrome and associated conditions. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):92–106.

Введение

Большое количество исследований посвящено различным неблагоприятным тенденциям в отношении репродуктивного здоровья мужчин, которые наблюдались во многих странах в последние десятилетия. Эти проблемы включают увеличение частоты заболеваемости тестикулярным раком, неопущения яичек и гипоспадии, снижение качества спермы и явно растущий спрос в области вспомогательных репродуктивных технологий [1].

До недавнего времени врачи и ученые разных специальностей концентрировались на вопросах, относящихся к их собственной компетенции. Андрологи анализировали качество сперматозоидов, детские эндокринологи изучали гипоспадию и крипторхизм, а онкологов интересовал тестикулярный рак. Заболеваемость и факторы риска этих состояний анализировали отдельно для каждого заболевания. И лишь недавно эти факторы были рассмотрены комплексно, а их действие проанализировано на протяжении длительного периода жизни нескольких поколений. Это стало возможным благодаря значительному прогрессу в области медицинских технологий, который позволил пациентам скорректировать эти состояния, достичь репродуктивного возраста и задуматься о рождении детей.

Сегодня при изучении факторов мужского бесплодия многими исследователями отмечено, что в большинстве случаев гипоспадия, крипторхизм, тестикулярный микролитиаз (ТМ), нарушение сперматогенеза и герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) могут быть клиническим проявлением синдрома тестикулярной дисгенезии (СТД), причиной которого является нарушение эмбрионального развития репродуктивных органов [2].

В основе этого многофакторного синдрома лежит сочетанное действие различных факторов: генетических дефектов и полиморфных вариантов ДНК, влияние окружающей среды и образа жизни, а также задержка внутриутробного развития плода. В тяжелых случаях взаимодействие указанных факторов проявляется в виде сочетания различных фенотипов СТД или даже нарушением формирования пола. Основными компонентами в тяжелых случаях выступают преимущественно генетические факторы, тогда как при более мягких формах патогенную роль играют экологические факторы и факторы образа жизни.

Высокий процент проблем у мужчин, имеющих патологию органов репродуктивной системы в анамнезе, определяет необходимость изучения молекулярно-генетических факторов, влияющих на развитие как изолированных симптомов СТД, так и их сочетания. Изучение основ этого многофакторного заболевания и выявление новых генов-кандидатов СТД с помощью высокоинформативных геномных методов

позволят подробно охарактеризовать генетическую составляющую данной патологии и предложить систему маркеров для своевременной диагностики и медуико-генетического консультирования пациентов.

Тестикулярный микролитиаз

Считается, что в основе ТМ лежат нарушения фагоцитарной активности клеток Сертоли, при которых клетки, слущенные в просвет семенных канальцев, не уничтожаются посредством фагоцитоза, а в дальнейшем подвергаются кальцификации, образуя мелкие кальцинаты. Существует гипотеза о том, что подобное свойство клеток связано с проявлением СТД [3].

Частота обнаружения ТМ характеризуется довольно широким диапазоном, что объясняется отсутствием до недавнего времени четкого определения ТМ, а также неоднородностью исследуемых групп населения. У взрослых мужчин с различными жалобами и симптомами со стороны органов мошонки средняя частота ТМ варьирует от 0,6 до 9,0 %, у лиц без каких-либо симптомов – от 2,4 до 5,6 % [4]. В педиатрической практике у пациентов без симптомов в возрасте до 19 лет частота возникновения классического ТМ составляет 2,4 %. С увеличением возраста пациентов частота ТМ возрастает [5]. В крупном исследовании сообщалось, что среди 1504 здоровых мужчин (средний возраст 22,4 года), не имеющих жалоб, частота ТМ составила 5,6 %, однако необходимо отметить, что в данном исследовании ТМ определяли при наличии 5 или более очагов в одном яичке в нескольких изображениях [6].

Более десятка патологических состояний имеют связь с ТМ. Кроме ассоциации с ГОЯ чаще всего сообщается о связи ТМ с бесплодием [7], атрофией яичек, крипторхизмом, гипогонадизмом, синдромом Клайнфельтера [8], синдромом Дауна, синдромом ломкой X-хромосомы, перекрутом яичка или семенного канатика, мужским гермафродитизмом [9] и др.

Микролитиаз яичек наряду с недостаточностью репродуктивной функции, атрофией яичка и крипторхизмом рассматривают в качестве фактора риска для возникновения ГОЯ, поэтому выявление ТМ может быть полезным для определения группы пациентов, имеющих высокий риск развития опухоли.

Существует гипотеза о том, что ТМ и ГОЯ, скорее всего, являются вторичными по отношению к общему дефекту, тубулярной дегенерации, что объясняет связь между ними [10]. ТМ – маркер тубулярной дегенерации, однако сам по себе не является фактором риска, предрасполагающим к развитию тестикулярного рака. Подавляющее число доказательств указывает на то, что ТМ может выступать в качестве маркера только у тех мужчин, которые имеют дополнительные факторы риска для ГОЯ (крипторхизм, бесплодие и др.) [11]. Следовательно, ТМ можно рассматривать как одно

из проявлений СТД в случаях, когда он сочетается с указанными патологическими состояниями.

T. Wang и соавт. проанализировали результаты 14 обсервационных исследований, которые указывают на взаимосвязь ТМ с ГОЯ. Для пациентов с ТМ суммарный риск развития ГОЯ составил 12,70 (95 % доверительный интервал 8,18–19,71) по сравнению с лицами без ТМ [12].

Несмотря на то, что сегодня нет неопровержимых доказательств зависимости СТД от ТМ, продемонстрирована косвенная связь с ТМ через клинические составляющие СТД, такие как ГОЯ, атрофия яичек и крипторхизм. Исследование генетических факторов и молекулярных механизмов развития ТМ и выявление общих генов, участвующих в патогенезе этих состояний, позволят дать более однозначный ответ.

Крипторхизм

Крипторхизм (неопустившееся яичко) – наиболее распространенный порок развития у новорожденных мальчиков. Его частота в среднем составляет 2–5 случаев на 100 новорожденных мальчиков [13]. Крипторхизм является клиническим фактором риска бесплодия, рака яичка и гипоспадии [14]. Несмотря на то, что ранняя орхипексия (хирургическое лечение) увеличивает шансы на сохранение фертильности у пациентов, она не снижает риск развития рака яичка [15].

Обычно яички опускаются к нижней части мошонки до рождения. Если в указанный период этого не происходит, такое состояние характеризуется как врожденный крипторхизм. После полного опущения яички позже могут подняться, подобное состояние называется приобретенным крипторхизмом, или восходящим яичком. Его частота варьирует, причем наибольшая зарегистрированная заболеваемость практически равна таковой врожденного крипторхизма [16]. Результаты исследования, проведенного в Англии, показали увеличение частоты крипторхизма с 2,7 % в конце 1950-х годов [17] до 3,8 % в конце 1980-х годов и далее до 5,0 % в начале 2000-х годов у мальчиков с массой тела при рождении более 2500 г [16]. Данные исследования, проведенного в Дании, также подтвердили увеличение частоты крипторхизма с 1,8 % в 1959–1961 гг. до 8,5 % в 1997–2001 гг. [18].

Эпидемиологические исследования выявили факторы риска развития крипторхизма, основным из которых является задержка внутриутробного развития [19]. Крипторхизм среди недоношенных новорожденных с массой тела менее 2500 г встречается с частотой 20–25 % [13]. Поскольку яички опускаются в мошонку в течение последнего триместра беременности, существует высокая вероятность их спонтанного опущения у недоношенных мальчиков в течение первых недель жизни. Спонтанное опущение яичек происходит в 75 % всех случаев крипторхизма в течение

первых 3 мес жизни, когда активность гормонов репродукции особенно высока, поэтому истинную частоту крипторхизма обычно оценивают в популяции годовалых мальчиков, и она составляет 1–2 % [18]. Среди доношенных новорожденных его частота чуть меньше и составляет 0,8–1,0 % [20].

Существует мнение о том, что крипторхизм является составной частью СТД. Результаты ряда исследований показали, что неопущение яичек связано со сперматогенной дисфункцией в результате недоразвития семенных канальцев, высланных клетками Сертоли [21]. В следствие этого мужчины, в анамнезе которых фигурирует крипторхизм, часто обращаются в клиники, специализирующиеся на проблемах репродукции. Сперматогенная функция нарушена у 48–67 % мужчин с односторонним и у 78–80 % мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе [22]. В опубликованных отчетах многоцентрового проспективного исследования в 2007 г. низкая концентрация сперматозоидов выявлена у 47,5 % мужчин с односторонним и у 78,0 % мужчин с двусторонним крипторхизмом [23].

Неопущение яичек также может быть связано с ТМ и наличием кластеров недифференцированных канальцев [24]. Поскольку неопущение яичек обычно диагностируют сразу после рождения, это состояние по определению имеет фетальное происхождение, что свидетельствует о связи внутриутробной задержки развития с незрелостью семенников [25].

Генетические факторы, связанные с развитием крипторхизма

Крипторхизм встречается в ряду поколений отдельных семей, что предполагает влияние генетической составляющей в сочетании с факторами окружающей среды. Это было подтверждено в крупных эпидемиологических исследованиях, сравнивающих заболеваемость у родственников 1-й линии родства. Монозиготные и дизиготные братья-близнецы имеют сходную частоту крипторхизма, что предполагает значительную роль генетических факторов [26].

Механизмы развития крипторхизма остаются до конца неизученными, но отмечается ведущая роль гонадулула [27]. Развитие гонадулула эмбриона регулируется инсулиноподобным фактором 3 (INSL3) и тестостероном, которые секретируются в яичке клетками Лейдига [28]. Дифференцировку клеток Лейдига и гормональную секрецию стимулирует лютеинизирующий гормон гипофиза. При наличии дефектов в экспрессии этих гормонов или их рецепторов яички могут не опускаться [28]. За последние 30 лет было описано большое количество генетических дефектов синтеза гормонов и их рецепторов, которые часто ассоциируются с крипторхизмом в качестве одного из проявлений генетического синдрома, но они редко

встречаются у пациентов с изолированным крипторхизмом при отсутствии других аномалий гениталий [29]. Примечательно, что крипторхизм может быть вызван мутациями генов, которые физически препятствуют опущению тестикул, такими как мутации гена *AMH* (anti-Mullerian hormone) или его рецептора *AMHR2*, которые описаны при синдроме пересестирующих мюллеровых протоков [30].

У детей с кариотипом 46, XY и нечувствительностью к андрогенам яички обычно расположены в брюшной или паховой области, причем фаза внутриутробного спуска яичек у них отсутствует [31]. У мышиных моделей с недостаточностью *INSL3* или мутацией *RXFP2/LGR8*, который является рецептором для *INSL3*, яички располагаются высоко в брюшной полости. Это напрямую показывает, что раннее трансабдоминальное опущение связано с экспрессией данного гормона. Однако очевидно, что в едином процессе участвуют как *INSL3*, так и андрогены, которые действуют на gubernaculum [32].

INSL3 в настоящее время считается основным гормоном, регулирующим I фазу спуска яичка, он продуцируется в нужное время и его рецепторы имеются на gubernaculum. Его рецептором является пептид релаксинового семейства рецепторов 2-го типа (*RXFP2*), также известный как *GREAT* или *LGR8*. Он действует через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), активируя Wnt/ β -катенин и BMP-сигнальный путь [33].

Мутации в *INSL3* или *RXFP2* были обнаружены лишь у небольшого числа пациентов с крипторхизмом — 1,8 % (30 из 1650 случаев) для *INSL3* и 2,9 % (28 из 979 случаев) для *LGR8*, а некоторые полиморфные варианты в гетерозиготном состоянии также были зарегистрированы и у здоровых лиц [34]. Выявлено несколько полиморфных вариантов гена, которые связаны с его повышенной чувствительностью к регуляции эстрогенами в развивающейся репродуктивной системе [2]. Однако полиморфные варианты в *INSL3* и *RXFP2* связаны только с 2–3 % случаев несиндромального крипторхизма [35].

Еще одним фактором, играющим важную роль в развитии крипторхизма, является андрогеновый рецептор (AR), который необходим для развития как gubernaculum, так и ткани яичек. Показано, что у мышей при инактивации андрогеновых рецепторов, расположенных на gubernaculum, развивается крипторхизм, что связывают с нарушением локального сигналинга, вовлеченного в передачу гормональной стимуляции gubernaculum во время опущения яичка [36].

В последние годы в исследовании GWAS (Genome Wide Association Study) начали выявлять гены, которые ассоциированы с репродуктивными проблемами, в том числе с изолированным несиндромальным крипторхизмом и СТД. Однако для крипторхизма

не получены существенные ассоциативные сигналы. Напротив, результаты отражают гетерогенную и полигенную предрасположенность к заболеванию, а также отмечают большое значение факторов окружающей среды и редких генетических вариантов для развития крипторхизма. Данные OMIM показывают, что крипторхизм — одно из проявлений для более 400 дискретных клинических синдромов. Некоторые гены, определяющие развитие этих синдромов, были представлены в качестве факторов, предрасполагающих к развитию крипторхизма, что способствует генетической гетерогенности несиндромального крипторхизма.

В исследовании GWAS не показано генов, имеющих строгие ассоциации с крипторхизмом, но выделено более 20 локусов и SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), имеющих менее значимые ассоциации [37]. Среди них rs62443778, интронный SNP в гене фосфодиэстеразы 10A (*PDE10A*). Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству циклических нуклеотидных фосфодиэстераз. Он играет роль в сигнальной трансдукции, регулируя внутриклеточную концентрацию циклических нуклеотидов. Белок *PDE10A* гидролизует цАМФ и циклический гуанозинмонофосфат до 5'-монофосфата, но имеет более высокое сродство к цАМФ. Для этого гена были описаны альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, показано, что он экспрессируется в эмбриональном gubernaculum [38]. Два SNP rs56329627 и rs55867206 относятся к гену *SH3PXD2B*. Последний кодирует белок, который необходим для нормального эмбрионального развития, он регулирует образование обогащенных актином подосом, используемых для клеточной миграции, и участвует в деградации внеклеточного матрикса [39]. Кроме того, мутации гена *SH3PXD2B* вызывают синдром Франк-Тер-Хаара, клиническая картина которого может включать крипторхизм [40].

Еще один rs117605123 ассоциирован с геном *ZFAT*, расположенным на 8q24. Этот ген кодирует белок, имеющий домен цинкового пальца, который связывается с ДНК и действует как регулятор транскрипции для процессов апоптоза и выживания клеток. Существует предположение, что *ZFAT* — импринтированный ген, имеет отцовскую экспрессию в плаценте и биаллельную экспрессию в других тканях [41]. Для него показан альтернативный сплайсинг с множественными вариантами транскриптов, кодирующий различные изоформы. Экспрессия гена показана в эндотелиальных клетках и синцитиотрофобласте, что предполагает участие белка в развитии сосудистых и капиллярных сетей [42].

Несмотря на то, что сегодня в исследовании GWAS не обнаружено существенных сигналов, ассоциированных с крипторхизмом, анализ сигнальных путей

указывает на потенциальную роль генов, участвующих в формировании цитоскелета, гипогонадизма, а также синдромальных форм заболевания [37].

Таким образом, крипторхизм сопровождается некоторые генетические синдромы, связанные с нарушением формирования пола и гормональными нарушениями, однако изолированный крипторхизм — односторонний и двусторонний — часто встречается в сочетании с ТМ и проблемами сперматогенеза, что позволяет предположить связь этого состояния с СТД.

Герминогенные опухоли яичка

ГОЯ тесно связаны с нарушением развития мужского уrogenитального тракта. К факторам риска, способствующим развитию ГОЯ, относят бесплодие и гипоспадию и, особенно, крипторхизм, при котором риск развития опухоли повышается до 8 раз [43].

Герминогенные опухоли редко регистрируются у детей в возрасте до 14 лет, но составляют около 15 % случаев злокачественных новообразований у подростков и молодых людей в возрасте 15–19 лет [44]. Большинство герминогенных опухолей встречаются в яичках и возникают из эпителия яичка (семинома, эмбриональный рак, хорионэпителиома, тератобластома и др.), в отличие от негерминогенных опухолей, которые берут начало из стромальной ткани яичка (лейдигома, сертолиома). Большинство случаев ГОЯ (95 %) происходят из недифференцированных эмбриональных клеток, из которых впоследствии формируются клетки, участвующие в сперматогенезе. Этот вид опухолей является наиболее частым у мужчин в возрасте 20–40 лет. Успешному лечению подвергается более 95 % случаев вследствие высокой чувствительности опухолей к лечению препаратами платины, лишь 5 % опухолей имеют резистентность к этим препаратам [45].

ГОЯ обычно возникают в результате аномальной миграции зародышевых клеток во время эмбрионального развития плода и напрямую связаны со сперматогенезом [46].

При нормальном эмбриональном развитии первичные половые клетки (ППК) появляются на ранних стадиях эмбриогенеза (у людей на 5–6-й неделе) из эпибласта (наружный слой эмбрионального диска в бластуле) и под влиянием сигналинга KIT-KITLG и CXCL12-CXCR4 мигрируют к генитальным гребням, которые у самцов позже развиваются в семенники. Как только клетки достигают генитальных гребней, они становятся гоноцитами. В мужской гонаде с клетками Сертоли, формирование которых инициировано экспрессией *SRU* и *SOX9*, вследствие хромосомного набора XY гоноциты дифференцируются в предсперматогонию, переходят к митотической задержке и теряют экспрессию эмбриональных антигенов.

Постнатально пресперматогония переходит в сперматогонию типа А. В начале полового созревания, когда начинается регулярный процесс сперматогенеза, клетки претерпевают дальнейшие превращения и в результате мейоза появляются сперматозоиды. Клетки с нарушенной миграцией подвергаются апоптозу, но при нарушении процессов миграции и апоптоза они остаются в состоянии плюрипотентности и могут дать начало опухолевому клону.

Инициация опухоли начинается при внутриутробном развитии и заканчивается преинвазивной стадией, которую называют внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазией (ВГКН). Большинство клинических случаев ГОЯ (90 %) содержат элементы ВГКН. Мужчины, у которых по данным биопсии яичка выявлены очаги ВГКН, имеют 50 % вероятность развития опухоли в течение следующих 5 лет [47]. Экстрагонадные опухоли из зародышевых клеток возникают в районах миграционного пути ППК вдоль средней линии организма. ГОЯ включают тератомы и опухоли желточного мешка, которые развиваются у новорожденных и детей младшего возраста (опухоль типа I), а также семиномы и несеминомы подростков и молодых людей (опухоль типа II), часто встречаются опухоли смешанной морфологии [47]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ГОЯ, в том числе у взрослых, инициируются внутриутробно и связаны с нарушением эмбрионального развития тестикул, что позволяет отнести ГОЯ к одному из проявлений СТД [48].

Эпидемиология герминогенных опухолей яичка

Распространенность тестикулярного рака значительно варьирует в зависимости от географии и этнической принадлежности. Рост заболеваемости данной патологией впервые был отмечен в Дании, Норвегии и Новой Зеландии, где показатели заболеваемости были самыми высокими (6,7–9,6 случаев на 100 тыс. мужчин) [49]. Самые низкие показатели определены в африканских и азиатских странах и составляют менее 1 случая на 100 тыс. мужчин [50]. Показано, что заболеваемость ГОЯ у европеоидов намного выше, чем среди афроамериканцев, проживающих в том же районе, что напрямую указывает на роль генетических предикторов в этиологии данной патологии [51].

В России, по данным официальной статистики, стандартизированные показатели заболеваемости раком яичка ниже, чем в развитых странах Европы, Северной Америки, и составили 1,8 случая на 100 тыс. мужчин в 2014 г. Самый высокий показатель заболеваемости выявлен в Крымском федеральном округе — 2,88 случая на 100 тыс. мужчин, самый низкий — в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах — 1,30 и 1,62 случая на 100 тыс. мужчин соответственно [52].

В течение последних 4 десятилетий в мире показан рост заболеваемости этими типами рака. К клиническим факторам, предрасполагающим к развитию герминогенных опухолей, относят крипторхизм, микролитиаз яичек, а также бесплодие, связанное с наличием *g1/g1*-делеции, которая расположена на Y-хромосоме в локусе *AZF-c* [53].

Генетические факторы риска развития герминогенных опухолей яичка

Результаты исследований герминогенных опухолей у взрослых мужчин продемонстрировали строгую ассоциацию их развития с наследственными факторами [54]. Среди братьев и сыновей пациентов с ГОЯ их распространенность оказалась значительно выше [55].

Роль генетических факторов в развитии ГОЯ подтверждается существованием семейного накопления и наследственных форм ГОЯ. Примерно 1,4 % всех ГОЯ имеют семейный анамнез, у сыновей и братьев больных риск развития опухолей повышается более чем в 10 раз [56]. При использовании анализа сцепления у пациентов с семейным накоплением выявлены хромосомные локусы и гены, связанные с развитием опухолей.

Ген *PDE11A* расположен в ассоциированном локусе 2q31.2 и кодирует белок, который является одним из регуляторов цАМФ сигналинга в надпочечниках и других тканях, продуцирующих стероидные гормоны, и имеет высокую экспрессию в тканях яичек. Мышинные модели с отсутствием этого гена бесплодны, а полиморфные варианты этого гена определены у больных неоплазией надпочечников. При исследовании семей с наследственными формами ГОЯ были выявлены полиморфизмы в гене *PDE11A*, наличие которых приводит к снижению или отсутствию экспрессии данного белка в ткани яичек у носителей этих вариантов [56].

При исследовании спорадических ГОЯ в опухолевом геноме выявили дополнительный материал короткого плеча хромосомы 12 (12p), что характерно как для семиномы, так и несеминомы. В 80 % случаев это происходит в результате образования изохромосомы 12, а в 20 % случаев дополнительный материал 12p появляется в результате хромосомной перестройки или амплификации небольшого района короткого плеча хромосомы 12 [57]. В этом районе расположены гены-кандидаты, участвующие в патогенезе ГОЯ, при появлении дополнительного хромосомного материала их экспрессия возрастает. Это гены *KRAS* и циклин D2 (*CCND2*), которые связаны со злокачественной трансформацией и пролиферацией клеток. Также в этом районе локализован кластер генов, связанных с поддержанием стволового потенциала и плюрипотентных свойств клеток, который включает гены *STELLA*, *NANOG*, *EDR1*, *GDF3*. Гиперэкспрессия этих

генов может привести к перепрограммированию соматических клеток и появлению у них плюрипотентных свойств [58].

Результаты проведенных исследований ассоциации генома (GWAS) позволили установить локусы и гены, определяющие предрасположенность к развитию ГОЯ. В таблице представлены гены и SNP, ассоциированные с ГОЯ по результатам исследования GWAS.

Сегодня известны более 25 локусов и генов, связанных с повышением риска развития герминогенных опухолей [59]. Как видно из таблицы, эти гены функционально связаны с развитием гонад, дифференцировкой эмбриональных клеток, канцерогенезом и осуществлением клеточного деления.

Наиболее значимая ассоциация была выявлена с геном *KITLG*, расположенным в локусе 12q22 [60], который кодирует лиганд к рецептору КИТ. Сигнальный путь КИТ-КИТЛГ необходим для миграции зародышевых клеток и их выживания, а экспрессия его генов наиболее выражена при ВГКН и в злокачественных ГОЯ [61]. Значимость сигнального пути КИТ-КИТЛГ для развития как семейных, так и спорадических случаев ГОЯ, в последствии подтверждена результатами исследований в различных популяциях, а также выявленными ассоциациями в генах, функционально связанных с этим сигналингом, таких как *SPRY4*, *BAK1* или *PDE11A* [62].

Для носителей определенных аллельных вариантов гена *SPRY4* (5q31.3) отмечено повышение риска развития ГОЯ по сравнению со средним в популяции [63]. Сигнальный путь КИТЛГ-КИТ индуцирует экспрессию *SPRY4*, который выступает в качестве ингибитора MAPK-регуляторного пути и самого сигнального пути КИТ-КИТЛГ. Результаты исследований показали значительное снижение экспрессии *SPRY4* при подавлении КИТ-сигналинга иматинибом [64]. В модельных экспериментах белок *SPRY4* также ингибирует активность серин-треониновой протеинкиназы яичек 1 (*TESK1*), которая стимулирует переход клеток в сперматоциты и сперматиды в тестикулах взрослых грызунов [65].

Продукт гена *BAK1* (6p21.31) принадлежит к семейству белков BCL2, которые действуют как анти- или проапоптотические регуляторы, участвующие в самых разнообразных клеточных действиях. Этот белок локализуется в митохондриях и индуцирует апоптоз. Экспрессия *BAK1* в линии тестикулярных клеток подавляется вследствие действия сигнального пути КИТ-КИТЛГ, а взаимодействие *BAK1* с антиапоптотическими белками индуцирует процесс апоптоза зародышевых клеток, что подтверждает значение *BAK1* в канцерогенезе ГОЯ.

Среди других генов, связанных с повышенным риском развития ГОЯ, можно выделить *DMRT1*,

Локусы и гены, определяющие предрасположенность к развитию ГОЯ
Loci and genes predisposing to TGCT

Локус Loci Ген Gene	Функция белка Protein function	Полиморфные варианты (SNP) Single nucleotide polymorphism (SNP)
Гены, связанные с дифференцировкой ППК и формированием тестикул <i>Genes associated with PGC differentiation and testicle formation</i>		
12q22 <i>KITLG</i>	Ростовой фактор, регулирует формирование, миграцию и выживание ППК, осуществляет передачу сигнала через каскады KIT, KRAS, MAPK Growth factor regulates the formation, migration, and survival of PGC, transmits the signal through the KIT, KRAS, and MAPK cascades	rs995030 rs1508595 rs3782179 rs4474514
5q31.3 <i>SPRY4</i>	Ингибитор KIT-регулируемого сигналинга. Мутации или повреждения приводят к активации KIT-регулируемого сигналинга в ГОЯ Inhibitor of KIT-regulated signaling. Mutations or damage activate KIT-regulated signaling in TGCT	rs4624820 rs4324715 rs6897876
6p21.31 <i>BAK1</i>	Супрессор KIT-регулируемого сигналинга, индуцирует апоптоз неправильно мигрировавших ППК Suppressor of KIT-regulated signaling induces apoptosis of mis-migrated PGC	rs210138
9p24 <i>DMRT1</i>	Транскрипционный фактор, играет ключевую роль в детерминации пола у мужчин, контролирует тестикулярное развитие и дифференцировку мужских половых клеток Transcription factor plays a key role in sex determination in males, controls testicular development and differentiation of male germ cells	rs755383 rs7040024
1q24.1 <i>UCK2</i>	Тестикулярный специфический ген <i>TSA903</i> , катализирует фосфорилирование уридина и цитидина с образованием уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата Testis-specific gene <i>TSA903</i> encodes the protein that catalyzes the phosphorylation of uridine and cytidine to uridine monophosphate and cytidine monophosphate	rs4657482
11q14.1 <i>GAB2</i>	Член семейства генов, связанных с <i>GRB2</i> -связывающим белком (GAB), который взаимодействует с <i>KIT</i> , образуя критическую часть сигнального каскада <i>KIT-KITLG</i> It is a member of the <i>GRB2</i> -associated binding protein (GAB) gene family, which associates with <i>KIT</i> forming a critical part of the <i>KIT-KITLG</i> signalling cascade	rs7107174
8q13.3 <i>PRDM14</i>	Регулятор транскрипции, который контролирует экспрессию ключевых плюрипотентных генов, таких как <i>POU5F1 (OCT4)</i> , <i>NANOG</i> и <i>SOX2</i> , гиперэкспрессируется при внутритрунцальной неоплазии зародышевых клеток и ГОЯ Transcription regulator that controls the expression of key pluripotent genes, such as <i>POU5F1 (OCT4)</i> , <i>NANOG</i> , and <i>SOX2</i> . Its overexpression is detected in intratubular germ cell neoplasia and TGCT	rs7010162
17q12 <i>HNFB1B</i>	Кодирует POU гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, регулирует развитие нейроэндокринных органов. Играет роль в модуляции связи на уровне андрогеновых рецепторов The gene encodes a homeodomain-containing transcription factor that regulates the development of neuroendocrine organs. It plays a role in modulating the signals at the level of androgen receptors	rs7501939
3p24.3 <i>DAZL</i>	РНК-связывающий белок первичных зародышевых клеток, играет важную роль в ранней дифференцировке первичных зародышевых клеток The protein is a germ cell-specific RNA-binding protein essential for early differentiation of germ cells	rs10510452
16q24.2 <i>ZFPM1</i>	Принимает участие в формировании пола, дифференцировке зародышевых клеток. Регулирует активность семейства транскрипционных факторов GATA, которые активно экспрессируются в начальный период развития гонад человека и обнаруживаются в нескольких клеточных линиях зародышевого яичка The protein is involved in sex formation and germ cell differentiation. It regulates the activity of GATA transcription factors that are actively expressed during early gonad development and can be detected in several cell lines of the embryonic testicle	rs55637647
Гены, связанные с канцерогенезом <i>Genes associated with carcinogenesis</i>		
5p15 <i>TERT</i>	Регулирует длину теломеры, гиперэкспрессируется в опухолях. Увеличение теломеры связано с увеличением времени жизни клеток и геномной нестабильностью в ГОЯ TERT regulates telomere length and is overexpressed in tumors. Telomere lengthening results in a prolonged cell lifetime and genomic instability in TGCT	rs2736100

Продолжение таблицы
Continuation of table

Локус Loci Ген Gene	Функция белка Protein function	Полиморфные варианты (SNP) Single nucleotide polymorphism (SNP)
12p13 <i>ATF7IP</i>	Транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию <i>TERT</i> Transcription factor regulating <i>TERT</i> transcription	rs2900333
5p15.33 <i>CLPTM1L</i>	Мембранный белок, избыточная экспрессия которого в цисплатин-чувствительных клетках вызывает апоптоз. Полиморфизм в этом гене повышает предрасположенность к некоторым видам рака (рака легких, поджелудочной и молочной желез) <i>CLPTM1L</i> is a membrane protein, which overexpression in cisplatin-sensitive cells leads to apoptosis. <i>CLPTM1L</i> polymorphisms are associated with increased risk of some cancers, including lung, pancreatic, and breast cancer	rs4635969
7p22.3 <i>MAD1L1</i>	Компонент чекпойнта в анафазе митоза, участвует в задержке фазы, пока все хромосомы не выстраиваются должным образом на метафазной пластине. Играет определенную роль в контроле клеточного цикла и опухолевой супрессии <i>MAD1L1</i> is a component of the mitotic spindle-assembly checkpoint that prevents the onset of anaphase until all chromosome are properly aligned at the metaphase plate. It plays a role in cell cycle control and tumor suppression	rs12699477
16q23 <i>RFWD3</i>	Белок участвует в убиквитин-опосредованной деградации TP53 в ответ на повреждение ДНК, выступает в качестве положительного регулятора стабильности TP53 при прохождении G1/S-чекпойнта. Играет определенную роль в передаче сигналов и репарации повреждений ДНК <i>RFWD3</i> is involved in ubiquitin-mediated degradation of TP53 in response to DNA damage. It acts as a positive regulator of TP53 stability, thereby regulating the G1/S DNA damage checkpoint. <i>RFWD3</i> plays a key role in DNA damage signaling and repair	rs4888262
5q31.1 <i>PITX1</i>	Связывается с конкретными сайтами для <i>PITX1</i> -связывания в промоторной области <i>TERT</i> , который регулирует экспрессию теломеразы, имеющей решающее значение для клеточной иммортализации и прогрессирования рака <i>PITX1</i> binds to specific <i>PITX1</i> -binding sites in the promoter region of <i>TERT</i> , thus regulating expression of telomerase, which has a crucial role in cell immortalization and cancer progression	rs3805663
17q22 <i>RAD51C</i>	Участвует в процессе гомологичной рекомбинации и восстановлении двуцепочечных разрывов ДНК, возникающих при репликации ДНК. Облегчает фосфорилирование <i>CHEK2</i> и, следовательно, трансдукцию сигнала повреждения, что приводит к остановке клеточного цикла и активации репарации The protein is involved in the homologous recombination repair pathway of double-stranded DNA breaks arising during DNA replication. It facilitates <i>CHEK2</i> phosphorylation and thereby transduction of the damage signal, leading to cell cycle arrest and activation of repair	rs9905704
16p13.13 <i>GSPT1</i>	Участвует в осуществлении трансляционного контроля, является одним из белков, узнающих кодоны UAA, UAG и UGA, способствуя терминации трансляции. Участвует в регуляции клеточного роста у млекопитающих The protein is involved in translational control. It is one of the proteins that recognize the termination codons UAA, UAG, and UGA, thus facilitating the termination of translation. It is also involved in regulation of cell growth in mammals	rs4561483
Гены, связанные с клеточным делением <i>Genes associated with cell proliferation</i>		
17q22 <i>TEX14</i>	Белок, необходим для формирования межклеточных мостиков в мейозе и митозе, для крепления микротрубочек к кинетохору. Межклеточные мосты соединяют дифференцирующие зародышевые клетки и необходимы для сперматогенеза и мужской фертильности The protein is essential both for the formation of intercellular bridges during meiosis and for kinetochore-microtubule attachment during mitosis. Intercellular bridges connect differentiating germ cells and are required for spermatogenesis and male fertility	rs9905704
4q24 <i>CENPE</i>	Центросома-ассоциированный белок E, который накапливается в фазе G ₂ клеточного цикла. Необходим для поддержания хромосомной стабильности путем эффективной стабилизации микротрубочек на кинетохоре. Играет ключевую роль в движении хромосом в метафазной пластине во время митоза Centrosome-associated protein E (<i>CENPE</i>) is accumulated in the G ₂ phase of the cell cycle. It is essential for the maintenance of chromosomal stability through efficient stabilization of microtubule capture at kinetochores. The protein plays a key role in the movement of chromosomes toward the metaphase plate during mitosis	rs4699052

Локус Loci Ген Gene	Функция белка Protein function	Полиморфные варианты (SNP) Single nucleotide polymorphism (SNP)
21q22.3 <i>MCM3AP</i>	Является одним из МСМ-белков, необходимых для инициирования репликации ДНК The protein is one of the MCM proteins essential for the initiation of DNA replication	rs2839186
Гены, связанные с детоксикацией ксенобиотиков <i>Genes associated with xenobiotic detoxification</i>		
4q22.3 <i>HPGDS</i>	Простагландин-D-синтаза является членом семейства глутатион-S-трансфераз класса сигма. Катализирует превращение PGH2 в PGD2 и играет важную роль в производстве простаноидов в иммунной системе и тучных клетках Prostaglandin-D synthase is a sigma class glutathione-S-transferase family member. The enzyme catalyzes the conversion of PGH2 to PGD2 and plays a role in the production of prostanoids in the immune system and mast cells	rs17021463
17q22 <i>PPM1E</i>	Белок семейства PPM серин/треониновых протеинфосфатаз, дефосфорилирует и инактивирует множество субстратов, включая серин/треонинпротеинкиназу PAK1, 5-АМФ-активированную протеинкиназу (АМПК) The protein is a member of the PPM family of serine/threonine-protein phosphatases that dephosphorylates and inactivates multiple substrates including serine/threonine-protein kinase PAK 1 and 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK)	rs7221274

Примечание. ГОЯ – герминогенные опухоли яичка; ППК – первичные половые клетки; rs – обозначение SNP в базе данных UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Note. TGCT – testicular germ cell tumors; PGC – primary germ cells; rs – SNP designation in the UCSC Genome Browser database (<https://genome.ucsc.edu>).

PRDM14 и *DAZL*, которые кодируют белки, участвующие в развитии половых клеток [66]. *DMRT1* является фактором транскрипции и необходим для половой дифференцировки, а также регулирования начала специфического мейоза зародышевых клеток как у мужчин, так и у женщин [67]. Делеции локуса *DMRT1* и *DMRT2* на хромосоме 9p24.3 были обнаружены у лиц с гонадбластомой, злокачественными новообразованиями зародышевых клеток, связанными с нарушениями полового развития и дисгенезией гонад [68]. С другой стороны, амплификация локуса, в котором расположен *DMRT1*, показана при опухолях сперматоцитов и опухолях зародышевых клеток у пожилых лиц, не связанных с ВГКН *in situ* [69]. *PRDM14* участвует в дифференцировке зародышевых клеток и эпигенетическом репрограммировании [70], а также контролирует экспрессию плюрипотентности генов *POU5F1* (*OCT4*) и *NANOG*, которые экспрессируются при ВГКН и ГОЯ [71]. Участие в дифференцировке зародышевых клеток, а также в регуляции мейоза показано для гена *DAZL* [72]. Ген кодирует РНК-связывающий белок, который участвует в гаметогенезе мужчин и женщин. *DAZL* играет центральную роль в большой интерактивной сети, которая блокирует трансляцию основных факторов плюрипотентности, включая Sox2 и Sall4, а также Suz12, члена семейства polycomb, необходимого для дифференци-

ровки плюрипотентных клеток. Таким образом, *DAZL* ограничивает плюрипотентность и соматическую дифференцировку в ППК. Кроме того, показано, что *DAZL* связывается с матричной РНК ключевых каспаз и ингибирует их, блокируя апоптоз плюрипотентных клеток. Делеция *DAZL* приводит к длительной экспрессии плюрипотентных факторов, однако повышения частоты ГОЯ в мышинных моделях не наблюдается из-за сопутствующей активации апоптотического каскада [73].

В рамках гипотезы, связывающей ГОЯ с мужским бесплодием, следует отметить, что некоторые варианты *DAZL* и эпигенетические изменения его промотора ассоциированы с нарушениями сперматогенеза [74].

Ген *DAZL*, расположенный на 3p24, является одним из составляющих семейства генов, делетируемых при азооспермии (*DAZ*), в которое также входят гены *DAZ*, расположенные на Y-хромосоме. Сходство между генами *DAZL* и *DAZ* на Y-хромосоме в кодирующей области достигает 83 % [75].

Снижение числа копий гена *DAZ* в рамках неполных делеций AZF (например, gr/gr или b2/b3) широко распространено в некоторых популяциях, а gr/gr-делеции ассоциированы с нарушением сперматогенеза и ГОЯ [76].

Gr/gr-делеция локуса AZFc, расположенного на Y-хромосоме, считается фактором риска развития

ГОЯ. Практически во всех случаях полные делеции локусов AZFc являются мутациями *de novo* и приводят к азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. В отличие от полных, частичные делеции AZFc характеризуются различной степенью влияния на сперматогенез и фертильность, от азооспермии до нормозооспермии. Патогенетическая и клиническая значимость влияния делеций AZFc на репродуктивную функцию мужчин активно исследуется в молекулярной андрологии. К настоящему времени описано довольно большое число различных типов частичных делеций AZFc (gr/gr, b1/b3, b2/b3, b3/b4 и др.), а также их подтипов [77]. Делеция gr/gr имеет размер 1,6 млн пар нуклеотидов, идентифицированы 3 основных ее типа (g1/g2, r1/r3 и r2/r4). В районе gr/gr-делеции на Y-хромосоме расположены гены *DAZ*, *CDY1* и *BPY2*, которые влияют на дифференцировку половых клеток, недостаточность функции этих генов приводит к нарушению сперматогенеза. Наличие делеции повышает риск развития ГОЯ более чем в 3 раза [78].

Кроме перечисленных выше генов, существуют и другие, которые участвуют в развитии ГОЯ. Амплификация и перестройки протоонкогена *KRAS*, который расположен в районе 12p и активируется вследствие точковых мутаций в различных типах опухолей, характерны для ГОЯ. Действие гена *KRAS* осуществляется ниже по цепи сигнального пути KIT-KITLG, поэтому его активация независимо от активации KIT приводит к повышению выживаемости клеток семиномы *in vitro*. Кроме того, *KRAS* может быть активирован сигналами с других рецепторов, играющих роль в развитии ГОЯ, в том числе CXCR4, рецептором тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и одним из членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый у человека геном *ERBB2*. Активированный *KRAS* связывается и активирует каталитическую субъединицу фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), которая, в свою очередь, передает сигнал на АКТ. В результате активированный АКТ приводит к росту и пролиферации ППК, и его повышенная экспрессия определяется в большинстве ГОЯ. Белок *KRAS* может также передавать сигналы через MAPK-каскад и активировать RAF, активирующие мутации в гене *BRAF* были выявлены в 9 % несемином [53].

Таким образом, сегодня можно определить генные сети, приводящие к развитию ГОЯ. Происхождение опухолей из ППК в результате нарушения их правильной миграции в процессе эмбрионального развития также подтверждает связь герминогенных опухолей с СТД. Определение общих генетических факторов и механизмов позволит заподозрить и предсказать возможное развитие опухолей задолго до их появления, принимая во внимание симптомы СТД в раннем детском возрасте.

Синдром тестикулярной дисгенезии

Клинические наблюдения за отдельными пациентами, а также результаты крупных эпидемиологических исследований демонстрируют увеличение частоты мужских репродуктивных проблем, таких как рак яичек, аномалии половых органов и снижение качества спермы. Временные и географические ассоциации, а также распространенные комбинации нескольких симптомов у одного человека настоятельно указывают на существование патогенетической связи. Вероятно, сочетание мужских репродуктивных проблем не случайно и отражает существование общей причины. Данный фенотип получил название СТД. Экспериментальные биологические и эпидемиологические исследования не оставляют сомнений в том, что СТД может быть результатом нарушения эмбрионального программирования и развития гонад в течение фетального периода [26].

Гипотеза СТД о том, что репродуктивные расстройства у новорожденных и взрослых мужчин могут иметь общее фетальное происхождение, была впервые предложена и охарактеризована N.E. Skakkebaek и соавт. в 2001 г. [3].

Семенники взрослых мужчин с нарушениями, характерными для СТД, часто демонстрируют фокальную морфологическую перестройку ткани яичка, к которой можно отнести изменение формы семенных канальцев, узловые клетки Лейдига или снижение функции и дифференцировки клеток Сертоли [48]. Возможное объяснение связано с проявлением аномалий развития яичка внутриутробно, что впоследствии приводит к нарушению функций соматических и/или зародышевых клеток плода и, как следствие, к СТД. Однако сложно доказать связь фокального дисгенеза в яичках взрослых мужчин с нарушениями их эмбрионального развития.

СТД характеризуется вариабельностью клинических проявлений, наличие симптомов может меняться в зависимости от тяжести синдрома. Наиболее тяжелые формы определены у лиц с кариотипом 45, X0/46, XY и высокой долей анеуплоидных клеток. Клинически у таких пациентов встречаются 3 или 4 симптома: неопущение яичка, нарушение сперматогенеза, гипоспадии и/или рак яичка. С другой стороны, лица с менее выраженной формой могут иметь только 1 или 2 симптома, возможно поэтому неоплазия яичек ранее не рассматривалась как часть СТД. Тем не менее на сегодняшний день нет никаких сомнений, что существует связь рака яичек с крипторхизмом, а также неопущения одного яичка со снижением сперматогенеза (см. рисунок) [2].

В основе СТД лежит взаимодействие генетических и средовых факторов. При этом чем значительнее генетические изменения от SNPs, которые определяют аллельные состояния некоторых генов, до хромосом-

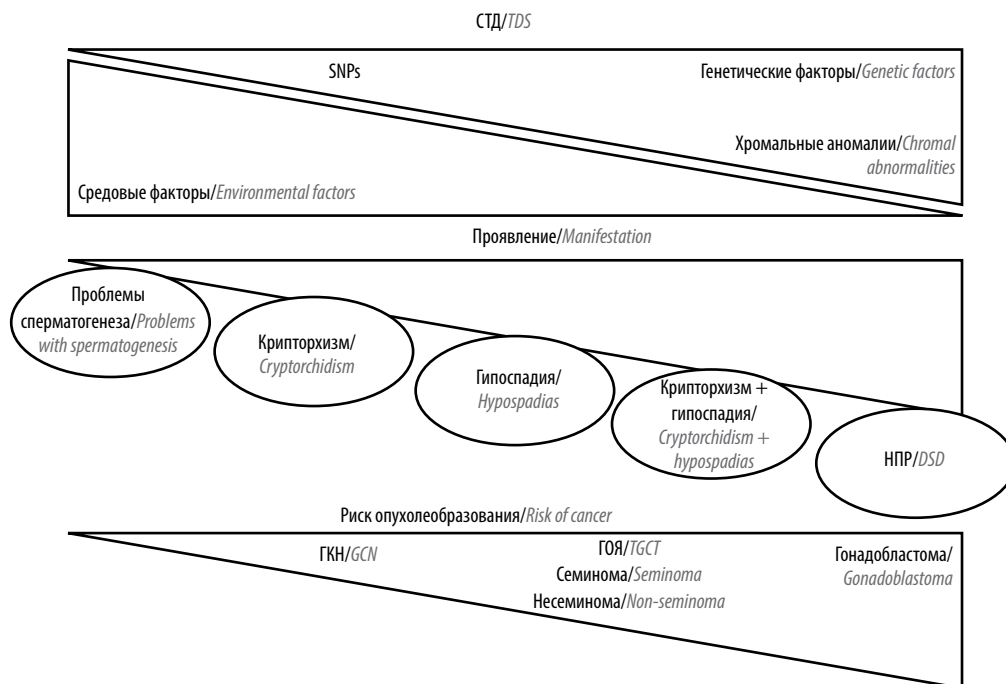


Схема взаимоотношений генетических и средовых факторов в клиническом проявлении СТД. СТД – синдром тестикулярной дисгенезии; SNPs – полиморфные варианты в ДНК генов; НПР – нарушение полового развития; ГОЯ – герминогенные опухоли яичка; ГКН – герминогенно-клеточная неоплазия

Interaction between genetic and environmental factors in clinical manifestations of TDS. TDS – testicular dysgenesis syndrome; SNPs – single nucleotides polymorphism; DSD – disorders of sex development; TGCT – testicular germ cell tumors; GCN – germ cell neoplasia

ных аномалий, тем более выражены клинические проявления от незначительных проблем сперматогенеза до нарушения полового развития. Риск образования опухолей также связан с тяжестью генетических изменений от герминогенно-клеточной неоплазии до герминогенно-клеточных опухолей (ГОЯ) и гонадобластомы.

Генетические факторы, ассоциированные с развитием синдрома тестикулярной дисгенезии

В настоящее время результаты некоторых исследований показывают, что общий генетический фон для СТД является сомнительным [14]. Другие считают, что СТД – реальный синдром с патогенезом, преимущественно зависящим от влияния факторов окружающей среды, и с относительно слабым компонентом генетической предрасположенности [79].

В исследовании GWAS у пациентов с определенными симптомами, характерными для СТД, мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, гипоспадией и неизвестными причинами идиопатического бесплодия, но с исключенной делецией AZF были выявлены гены и локусы *BMP7*, *TGFBR3*, *KITLG* и *HOXD*, имеющие положительные ассоциации практически со всеми 4 фенотипами.

BMP7 кодирует фактор роста, входящий в группу костных морфогенных белков (BMP), участвующих в формировании тканевой архитектуры в процессе

эмбрионального развития, и является одним из составляющих TGFβ-сигнального пути. Лиганды семейства BMP связывают рецепторы TGFβ, приводят к активации факторов транскрипции семейства SMAD, которые регулируют экспрессию ряда генов. К репродуктивным функциям BMP относят модуляцию синтеза тестостерона, участие в процессе дифференцировки зародышевых клеток, а также влияние на качество спермы и целостность репродуктивных тканей [80].

Ген *TGFBR3* кодирует рецептор TGFβ типа III, корецептор для TGFβ1-3, BMP2, BMP4 и BMP7. *TGFBR3* и его корецепторы и лиганды экспрессируются в большинстве эндокринных тканей, включая тестикулы. Экспрессия *TGFBR3* определена в клетках Сертоли и клетках Лейдига как в нормальном семеннике, так и в канальцах с ВГКН [81]. На модельных животных подтверждено значение TGFBR3 для эмбрионального развития репродуктивной системы. Нокаут гена *TGFBR3* мыши приводит к нарушению функции клеток Лейдига у плода и дисгенезии яичка [82].

Сигнальный путь *BMP/TGFβ* отвечает за поддержание плюрипотентности и самообновления эмбриональных стволовых клеток, участвует в развитии ППК, предшественников просперматогоний на этапе эмбрионального развития, а кроме того может

способствовать канцерогенезу во взрослом состоянии, поддерживая пролиферацию клеток в качестве росто-вого фактора [83].

Лиганды KITLG и BMP7 играют важную роль в развитии и дифференцировке ППК в процессе эмбрионального развития, а их нарушения также могут привести к активации клеточной пролиферации во взрослом состоянии и впоследствии к ГОЯ [84].

Интересно, что HOXD_rs17 198 432 подтвердил достоверную ассоциацию с СТД, хотя расположен на 2q31.1 между генами *ATP5G3* и *KIAA1715* (www.genecards.org, <https://genome.ucsc.edu>). Ген *ATP5G3* кодирует субъединицу митохондриальной АТФ-синтазы, катализирует синтез АТФ, используя электрохимический градиент протонов через внутреннюю мембрану во время окислительного фосфорилирования. Ген *KIAA1715* играет роль в формировании и взаимодействии эндоплазматических ретикулов, может участвовать в развитии конечностей и центральной нервной системы у млекопитающих (www.genecards.org). Связь этих генов с развитием ГОЯ или СТД не очевидна, но далее, по направлению к теломере расположен кластер гомеобоксных генов HOXD. Этот кластер наряду с другими подобными кластерами *HOXA (7p14)*, *HOXB (17q21)*, *HOXC (12q13)* кодирует высококонсервативное семейство транскрипционных факторов, играющее важную роль в морфогенезе многоклеточных организмов. Делеции кластера генов HOXD или его 5'-района связаны с развитием тяжелых аномалий конечностей и половых органов, точковые мутации в гене *HOXD13* вызывают синполидактилию и брахидактилию [85]. Кластер гомеобоксных генов *HOXD* может быть связан с развитием репродуктивных про-

блем и герминогенных опухолей, но каким образом, остается неизвестным.

Заключение

Определение ассоциации в генах, связанных с СТД, в группах пациентов с ТМ, крипторхизмом, ГОЯ и идиопатическим бесплодием подтверждает, что в основе этих состояний лежит общий генетический фон. Общие генетические и клинические аспекты позволяют признать существование этого синдрома, а также важную роль, которую он играет в развитии репродуктивных проблем у мужчин. Сегодня для некоторых его проявлений существуют надежные хирургические методы лечения как в случае тестикулярных опухолей, так и для крипторхизма. Однако увеличение за последнее десятилетие частоты нарушения репродукции у мужчин, повышение частоты идиопатического бесплодия и ГОЯ заставляют генетиков и андрологов более внимательно относиться к проявлению симптомов СТД в семьях, а также к формированию групп риска среди пациентов. Оценка генетических факторов риска развития тестикулярных опухолей и репродуктивных нарушений может помочь при консультировании семей или пациентов из группы риска. В последнее время прогресс в развитии методологии изучения генома позволил комплексно взглянуть на многие заболевания человека и сделать шаг к профилактической, предиктивной и персонифицированной медицине. В настоящее время происходит активное накопление информации о причинах многих заболеваний человека с учетом генетических факторов их развития, а также использование этой информации для разработки новых маркеров диагностики и прогноза, а также средств для лечения пациентов, в том числе при нарушении репродукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Grasso C., Zugna D., Fiano V. et al. Subfertility and risk of testicular cancer in the EPSAM case-control study. *PLoS One* 2016;11(12):e0169174. DOI: 10.1371/journal.pone.0169174. PMID: 28036409.
2. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96(1):55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015. PMID: 26582516.
3. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972–978. PMID: 11331648.
4. van Casteren N.J., Looijenga L.H.J., Dohle G.R. Testicular microlithiasis and carcinoma *in situ* overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009;32(4):279–87. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00937.x. PMID: 19207616.
5. Goede J., Hack W.W. Clinical aspects of testicular microlithiasis in boys: a review. *J Pediatr Urol* 2012;8(5):459–69. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.07.003. PMID: 21856234.
6. Peterson A.C., Bauman J.M., Light D.E. et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;166(6):2061–4. PMID: 11696707.
7. Fedder J. Prevalence of small testicular hypercholesterogenic foci in subgroups of 382 non-vasectomized, azoospermic men: a retrospective cohort study. *Andrology* 2017;5(2):248–55. DOI: 10.1111/andr.12291. PMID: 28061524.
8. Miller F.N., Sidhu P.S. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002;57(10):883–90. PMID: 12413911.
9. Cebeci A.N., Aslanger A., Ozdemir M. Should patients with down syndrome be screened for testicular microlithiasis? *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(2):177–80. DOI: 10.1055/s-0034-1370779. PMID: 24705995.
10. Richenberg J., Belfield J., Ramchandani P. et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 2015;25(2):323–30. DOI: 10.1007/s00330-014-3437-x. PMID: 25316054.

11. Winter T.C., Kim B., Lowrance W.T., Middleton W.D. Testicular microlithiasis: what should you recommend? *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1164–9. DOI: 10.2214/AJR.15.15226. PMID: 27058778.
12. Wang T., Liu L., Luo J. et al. Meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J* 2015;12(2):2057–64. PMID: 25923148
13. Cortes D., Kjellberg E.M., Breddam M., Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179(1):314–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.158. PMID: 18006016.
14. Schnack T.H., Poulsen G., Myrup C. et al. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):187–92. DOI: 10.1093/jnci/djp457. PMID: 20026812.
15. Myrup C., Schnack T.H., Wohlfahrt J. Correction of cryptorchidism and testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;357(8):825–7. DOI: 10.1056/NEJMc071510. PMID: 17715418.
16. Acerini C.L., Miles H.L., Dunger D.B. et al. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009;94(11):868–72. DOI: 10.1136/adc.2008.150219. PMID: 19542061.
17. Scorer C.G. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605–9. PMID: 14230757.
18. Boisen K.A., Kaleva M., Main K.M. et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363(9417):1264–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15998-9. PMID: 15094270.
19. Preikša R.T., Žilaitienė B., Matulevičius V. et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20(7):1928–32. DOI: 10.1093/humrep/deh887. PMID: 15860495.
20. Hutson J.M., Balic A., Nation T., Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19(3):215–24. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.04.001. PMID: 20610195.
21. Huff D.S., Hadziselimovic F., Snyder H.M. 3rd et al. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993;152 (Suppl 2):S11–4. PMID: 8101802.
22. Морозов Д.А., Городков С.Ю., Никитина А.С. Орхиопексия при одностороннем крипторхизме: отдаленные результаты. *Детская хирургия* 2007;(4):12–4. [Morozov D.A., Gorodkov S.Yu., Nikitina A.S. Orchiopexy with unilateral cryptorchidism: separated results. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery* 2007;(4):12–4. (In Russ.)].
23. Hadziselimovic F., Hocht B., Herzog B. et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007;68(1):46–52. DOI: 10.1159/000100874. PMID: 17356291.
24. Regadera J., Martinez-Garcia F., Gonzalez-Peramato P. et al. Androgen receptor expression in Sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):413–21. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7109. PMID: 11232033.
25. Morley R., Lucas A. Undescended testes in low birthweight infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6601):753. PMID: 2890400.
26. Schnack T.H., Zdravkovic S., Myrup C. et al. Familial aggregation of cryptorchidism – a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167(12):1453–7. DOI: 10.1093/aje/kwn081. PMID: 18436537.
27. Favorito L.A., Sampaio F.J., Javaroni V. et al. Proximal insertion of gubernaculum testis in normal human fetuses and in boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;164 (3 Pt 1):792–4. PMID: 10953158.
28. Bay K., Main K.M., Toppari J., Skakkebaek N.E. Testicular descent: INSL 3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nature Rev Urol* 2011;8(4):187–96. DOI: 10.1038/nrurol.2011.23. PMID: 21403659.
29. Massart F., Saggese G. Morphogenetic targets and genetics of undescended testis. *Sex Dev* 2010;4(6):326–35. DOI: 10.1159/000321006. PMID: 20980787.
30. Abduljabbar M., Taheini K., Picard J.Y. et al. Mutations of the AMH type II receptor in two extended families with persistent Mullerian duct syndrome: lack of phenotype/genotype correlation. *Horm Res Paediatr* 2012;77(5):291–7. DOI: 10.1159/000338343. PMID: 22584735.
31. Zimmermann S., Steding G., Emmen J.M. et al. Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13(5):681–91. DOI: 10.1210/mend.13.5.0272. PMID: 10319319.
32. Nef S., Parada L.F. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999;22(3):295–9. DOI: 10.1038/10364. PMID: 10391220.
33. Harisis G.N., Chen N., Farmer P.J. et al. Wnt signalling in testicular descent: a candidate mechanism for cryptorchidism in Robinow syndrome. *J Pediatr Surg* 2013;48(7):1573–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.038. PMID: 23895974.
34. Ferlin A., Zuccarello D., Garolla A. et al. Mutations in *INSL3* and *RXFP2* genes in cryptorchid boys. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1160:213–4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03784.x. PMID: 19416190.
35. Foresta C., Zuccarello D., Garolla A., Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008;29(5):560–80. DOI: 10.1210/er.2007-0042. PMID: 18436703.
36. Kaftanovskaya E.M., Huang Z., Barbara A.M. et al. Cryptorchidism in mice with an androgen receptor ablation in gubernaculum testis. *Mol Endocrinol* 2012;26(4):598–607. DOI: 10.1210/me.2011-1283. PMID: 22322597.
37. Barthold J.S., Wang Y., Kolon T.F. et al. Pathway analysis supports association of nonsyndromic cryptorchidism with genetic loci linked to cytoskeleton-dependent functions. *Hum Reprod* 2015;30(10):2439–51. DOI: 10.1093/humrep/dev180. PMID: 26209787.
38. Johnson K.J., Robbins A.K., Wang Y. et al. Insulin-like 3 exposure of the fetal rat gubernaculum modulates expression of genes involved in neural pathways. *Biol Reprod* 2010;83(5):774–82. DOI: 10.1095/biolreprod.110.085175. PMID: 20631401.
39. Lanyi A., Barath M., Peterfi Z. et al. The homolog of the five SH3-domain protein (*HOF1/SH3PXD2B*) regulates lamellipodia formation and cell spreading. *PLoS One* 2011;6(8):e23653. DOI: 10.1371/journal.pone.0023653. PMID: 21886807.
40. Haznedaroglu E., Tanboga I., Sozkes S. Clinical and radiological evaluation of terhaar syndrome: case report of a patient with extreme longevity. *J Rare Disord* 2014;2:15–7.
41. Barbaux S., Gascoin-Lachambre G., Bufat C. et al. A genome-wide approach reveals novel imprinted genes expressed in the human placenta. *Epigenetics* 2012;7(9):1079–90. DOI: 10.4161/epi.21495. PMID: 22894909.
42. Yoshida Y., Tsunoda T., Takashima Y. et al. ZFAT is essential for endothelial cell assembly and the branch point formation of capillary like structures in an angiogenesis model. *Cell Mol Biol Lett* 2010;15(4):541–50. DOI: 10.2478/s11658-010-0028-y. PMID: 20645017.
43. Lutke Holzik M.F., Rapley E.A., Hoekstra H.J. et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2004;5(6):363–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01493-7. PMID: 15172357.
44. Horner M.J., Krapcho M., Neyman N. et al. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute.
45. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149. PMID: 22700443.
46. Schneider D.T., Zahn S., Sievers S. et al. Molecular genetic analysis of central nervous system germ cell tumors with

- comparative genomic hybridization. *Mod Pathol* 2006;19(6):864–73. DOI: 10.1038/modpathol.3800607. PMID: 16607373.
47. Oosterhuis J.W., Looijenga L.H. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):210–22. DOI: 10.1038/nrc1568. PMID: 15738984.
 48. Sonne S.B., Kristensen D.M., Novotny G.W. et al. Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma *in situ* testis. *Int J Androl* 2008;31(2):275–87. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00855.x. PMID: 18205797.
 49. Purdue M.P., Devesa S.S., Sigurdson A.J., McGlynn K.A. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 2005;115(5):822–7. DOI: 10.1002/ijc.20931. PMID: 15704170.
 50. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68(6):1054–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.044. PMID: 26297604.
 51. Crockford G.P., Linger R., Hockley S. et al. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour. *Hum Mol Genet* 2006;15(3):443–51. DOI: 10.1093/hmg/ddi459. PMID: 16407372.
 52. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
 53. Rapley E.A., Nathanson K.L. Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20(3):225–30. DOI: 10.1016/j.gde.2010.02.006. PMID: 20303738.
 54. Bromen K., Stang A., Baumgardt-Elms C. et al. Testicular, other genital, and breast cancers in first-degree relatives of testicular cancer patients and controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1316–24. PMID: 15298952.
 55. Hemminki K., Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006;29(1):205–10. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00599.x. PMID: 16466541.
 56. Greene M.H., Kratz C.P., Mai P.L. et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(2):109–21. DOI: 10.1677/ERC-09-0254. PMID: 20228134.
 57. Rodriguez S., Jafer O., Goker H. et al. Expression profile of genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2 p12.1. *Oncogene* 2003;22(12):1880–91. DOI: 10.1038/sj.onc.1206302. PMID: 12660824.
 58. Clark A.T., Rodriguez R.T., Bodnar M.S. et al. Human STELLAR, NANOG, and GDF3 genes are expressed in pluripotent cells and map to chromosome 12p13, a hotspot for teratocarcinoma. *Stem Cells* 2004;22(2):169–79. DOI: 10.1634/stemcells.22-2-169. PMID: 14990856.
 59. Litchfield K., Levy M., Huddart R.A. et al. The genomic landscape of testicular germ cell tumours: from susceptibility to treatment. *Nat Rev Urol* 2016;13(7):409–19. DOI: 10.1038/nrurol.2016.107. PMID: 27296647.
 60. Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabhuti S. et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 2009;41(7):811–5. DOI: 10.1038/ng.393. PMID: 19483682.
 61. Stoop H., Honecker F., van de Geijn G.J. et al. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. *J Pathol* 2008;216(1):43–54. DOI: 10.1002/path.2378. PMID: 18566970.
 62. Azevedo M.F., Horvath A., Bornstein E.R. et al. Cyclic AMP and c-KIT signaling in familial testicular germ cell tumor predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):E1393–400. DOI: 10.1210/jc.2012-2838. PMID: 23771924.
 63. Poynter J.N., Hooten A.J., Frazier A.L., Ross J.A. Associations between variants in KITLG, SPRY4, BAK1, and DMRT1 and pediatric germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(3):266–71. DOI: 10.1002/gcc.20951. PMID: 22072546.
 64. Frolov A., Chahwan S., Ochs M. et al. Response markers and the molecular mechanisms of action of Gleevec in gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2(8):699–709. PMID: 12939459.
 65. Tsumura Y., Toshima J., Leeksa O.C. et al. Sprouty-4 negatively regulates cell spreading by inhibiting the kinase activity of testicular protein kinase. *Biochem J* 2005;387(Pt 3):627–37. DOI: 10.1042/BJ20041181. PMID: 15584898.
 66. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z. et al. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2013;45(6):680–5. DOI: 10.1038/ng.2634. PMID: 23666239.
 67. Jørgensen A., Nielsen J.E., Blomberg Jensen M. et al. Analysis of meiosis regulators in human gonads: a sexually dimorphic spatio-temporal expression pattern suggests involvement of DMRT1 in meiotic entry. *Mol Hum Reprod* 2012;18(11):523–34. DOI: 10.1093/molehr/gas030. PMID: 22899867.
 68. Livadas S., Mavrou A., Sofocleous C. et al. Gonadoblastoma in a patient with del(9)(p22) and sex reversal: report of a case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;143(2):174–7. PMID: 12781454.
 69. Looijenga L.H., Hersmus R., Gillis A.J. et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9 gene. *Cancer Res* 2006;66(1):290–302. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2936. PMID: 16397242.
 70. Yamaji M., Seki Y., Kurimoto K. et al. Critical function of Prdm14 for the establishment of the germ cell lineage in mice. *Nat Genet* 2008;40(8):1016–22. DOI: 10.1038/ng.186. PMID: 18622394.
 71. Rajpert-De Meyts E., Hanstein R., Jørgensen N. et al. Developmental expression of POU5F1(OCT-3/4) in normal and dysgenetic human gonads. *Hum Reprod* 2004;19(6):1338–44. DOI: 10.1093/humrep/deh265. PMID: 15105401.
 72. Lin Y., Gill M.E., Koubova J., Page D.C. Germ cell-intrinsic and -extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos. *Science* 2008;322(5908):1685–7. DOI: 10.1126/science.1166340. PMID: 19074348.
 73. Chen H.H., Welling M., Bloch D.B. et al. DAZL limits pluripotency, differentiation, and apoptosis in developing primordial germ cells. *Stem Cell Reports* 2014;3(5):892–904. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.09.003. PMID: 25418731.
 74. Khabour O.F., Al-azzam A.M., Alfaouri A.A. et al. Association of Polymorphisms in DAZL Gene with Male Infertility. *Br J Medical Res* 2013;3(1):41–8.
 75. Yen P.H. Putative biological functions of the DAZ family. *Int J Androl* 2004;27(3):125–9. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2004.00469.x. PMID: 15139965.
 76. Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R. et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):1034–43. DOI: 10.1086/498455. PMID: 16380914.
 77. Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. *Проблемы репродукции* 2009;(1):10–4. [Chernykh V.B. AZF deletions are a frequent genetic cause of infertility in men: the current state of research. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2009;(1):10–4. (In Russ.)].
 78. Kratz C.P., Mai P.L., Greene M.H. Familial testicular germ cell tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):503–13. DOI: 10.1016/j.beem.2010.01.005. PMID: 20833340.
 79. Dalgaard M.D., Weinhold N., Edsgård D. et al. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 2012;49(1):58–65. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100174. PMID: 22140272.
 80. Rossa A., Munger S., Capel B. Bmp7 regulates germ cell proliferation in mouse fetal gonads. *Sex Dev* 2007;1(2):127–37. DOI: 10.1159/000100034. PMID: 18391523.
 81. Dias V.L., Rajpert-De Meyts E., McLachlan R., Loveland K.L. Analysis of activin/

- TGFB-signaling modulators within the normal and dysfunctional adult human testis reveals evidence of altered signaling capacity in a subset of seminomas. *Reproduction* 2009;138(5):801–11. DOI: 10.1530/REP-09-0206. PMID: 19661148.
82. Sarraj M.A., Escalona R.M., Umbers A. et al. Fetal testis dysgenesis and compromised Leydig cell function in *Tgfr3* (beta glycan) knockout mice. *Biol Reprod* 2010;82(1):153–62. DOI: 10.1095/biolreprod.109.078766. PMID: 19696014.
83. Ciller I.M., Palanisamy S.K., Ciller U.A., McFaarlane J.R. Postnatal expression of bone morphogenetic proteins and their receptors in the mouse testis. *Physiol Res* 2016;65(4):673–82. PMID: 26988160.
84. Rijlaarsdam M.A., Looijenga L.H. An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin Cancer Biol* 2014;29:59–74. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.07.003. PMID: 25066859.
85. Quinonez S.C., Innis J.W. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab* 2014;111(1):4–15. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.10.012. PMID: 24239177.

Вклад авторов

М.В. Немцова: подбор материала, написание обзора, дизайн обзора;
И.С. Данцев: подбор материала, написание обзора, оформление;
Д.С. Михайленко: подбор материала, написание обзора;
О.Б. Лоран: общее руководство, окончательная редакция, дизайн обзора.

Authors' contributions

M.V. Nemtsova: searching for publications, review writing, developing the review design;
I.S. Dantsev: searching for publications, review writing, processing;
D.S. Mikhaylenko: searching for publications, review writing;
O.B. Loran: overall study management, final editing, developing the review design.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Немцова/M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>
Д.С. Михайленко/D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
О.Б. Лоран/O.B. Loran: <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.