Хүнд хэлбэрийн олигозооосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци болон *MTHFR, MTR, MTRR* генүүдийн полиморфизмуудыг тодорхойлсон дүн

А.Ариунзаяа[1,2], Т.Хосбаяр[3], Т.Буянхүү[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Биохимийн тэнхим
[2]АШУҮИС, Эмнэлзүйн Молекул Оношилгооны Төв
[3]АШУҮИС, АУС, Эмнэлзүйн лабораторийн тэнхим
Цахим шуудан: ariunzaya.alt@mnums.edu.mn Утас: 99830463

Түлхүүр үг:
Үргүйдэл
Фолийн хүчил
Идэвхжүүлсэн фолийн хүчил

Товч утга:

Үндэслэл: Үрийн шингэний шинжилгээгээр хүнд хэлбэрийн олигозооосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй хүмүүсийн 30-50% нь генетикийн хүчин зүйлээс шалтгаалдаг. Y-хромосомын AZF (azoospermic factor) локусийн микроделеци нь эрэгтэй үргүйдлийн хамгийн түгээмэл шалтгаан юм. Европын Андрологийн Академи (EAA)-ээс азооосперми болон хүнд хэлбэрийн олигозооспермитэй эрэгтэйд AZF локусын микроделецийг тодорхойлохыг зөвлөдөг байна. Эр бэлгийн эсийн хуваагдал болон хөгжилд фолийн хүчлийн солилцоо чухал үүрэгтэй байдаг бөгөөд энэхүү солилцоог явуулдаг *MTHFR*, *MTR, MTRR* генүүдийн зарим полиморфизм нь олигозооосперми, азооосперми үүсэхэд нөлөөлдөг хэмээн үздэг байна. Хүнд хэлбэрийн олигозооосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци болон *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C полиморфизм, *MTR* генийн 2756 A>G полиморфизм, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизмуудыг уялдуулан судалсан судалгаа манай улсад хараахан хийгдээгүй байгаа нь бид энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Хүнд хэлбэрийн олигозооосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци болон *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C, *MTR* генийн 2756 A>G, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизмуудыг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Бид энэхүү судалгааг АШУҮИС-ийн Эмнэлзүйн Молекул Оношилгооны Төвийг түшиглэн судалгаанд нийт оролцогчдын захын цуснаас ОХУ-ын “DNA-Technology” ХХК-ийн ПРОБА-РАПИД Генетика ДНХ ялгах цомог ашиглан ДНХ ялгав. “AZF Microdeletions REAL-TIME PCR Genotyping Kit” ашиглан AZF-ийн 13 микроделеци (sY84, sY86, sY127, sY134, sY142, sY242, sY254, sY255, sY615, sY1125, sY1197, sY1206, sY1291) тодорхойлов. Харин “Folate Metabolism REAL-TIME PCR Genotyping Kit” ашиглан *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C полиморфизм, *MTR* генийн 2756 A>G полиморфизм, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизм тус тус тодорхойлов. **Үр дүн:** Бидний судалгаанд үрийн шингэний давтан (2 ба түүнээс дээш) шинжилгээгээр хүнд хэлбэрийн олигозооосперми болон бөглөрөлт бус азооосперми гэж оношлогдсон 18-44 насны 11 эрэгтэй хамрагдсан. Хүнд хэлбэрийн олигозооосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци илрүүлэхэд нэг хүнд sY1291(AZFc) микроделеци илэрсэн. Түүнчлэн нэг хүнд оролцогчид sY1197(AZFc) микроделеци илэрч бусад судалгаанд оролцогч нарт AZF микроделеци илрээгүй. *MTHFR* генийн 677 C>T полиморфизмын гомозигот CC генотипын давтамж 55% (6), гетерозигот CT генотипын давтамж 18% (2), гомозигот TT генотипын давтамж 27% (3) илэрсэн. Аллелийн давтамжийг тооцоолохдоо Харди Вайнбергийн хуулийг ашиглав. C аллелийн давтамж 64% (14), эрсдэлт T аллелийн давтамж 36% (8) байна. *MTHFR* генийн 1298 A>C полиморфизмын гомозигот AA генотипын давтамж 64% (7), гетерозигот AC генотипын давтамж 27% (3), гомозигот CC генотипын давтамж 9% (1), A аллелийн давтамж 81% (17), эрсдэлт C аллелийн давтамж 19% (4) байна. *MTR* генийн 2756 A>G полиморфизмын гомозигот AA генотипын давтамж 64% (7), гетерозигот AG генотипын давтамж 36% (4), гомозигот GG генотипын давтамж илрээгүй, A аллелийн давтамж 82% (18), эрсдэлт G аллелийн давтамж 18% (4) байна. *MTRR* генийн A66G полиморфизмын гомозигот AA генотипын давтамж 36% (4), гетерозигот AG генотипын давтамж 64% (7), гомозигот GG генотипын давтамж илрээгүй, A аллелийн давтамж 68% (15), эрсдэлт G аллель 32% (7) байлаа. **Дүгнэлт:** Хүнд хэлбэрийн олигозооосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци судалгаанд оролцогчдын 18%-д буюу бага илэрсэн үед *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* генүүдийн полиморфизмыг тодорхойлоход фолийн хүчлийн солилцооны алдагдал үүссэн тохиолдолд идэвхжүүлсэн фолийн хүчил (5-MTHF) хэрэглэснээр цусан дахь гомоцистейны түвшинг хэвийн байлгахад ач холбогдолтой байдаг.

Үндэслэл: Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын (ДЭМБ) тодорхойлсноор тогтмол бэлгийн харьцаанд буй хосууд жирэмслэлтээс хамгаалах ямар нэг арга хэрэглэлгүй 12 сар ба түүнээс дээш хугацаанд жирэмслэхгүй байхыг үргүйдэлтэй гэж үздэг.[1,2] Дэлхий дахинд нийт эрэгтэйчүүдийн 1%, нийт үргүйдэлтэй эрэгтэйчүүдийн 10-15% нь азооспермитэй байна.[3] Эрэгтэй үргүйдэл нь удамшлын болон хүрээлэн буй орчны янз бүрийн олон хүчин зүйлээс үүдэлтэй өвчин юм.[4,6] Хувь хүнд сэтгэлзүйн томоохон өөрчлөлт, дарамтыг бий болгож, оношилгоо бүрэн хийгдээгүйгээс шалтгаалан гэр бүлд маргаан үүсэх, улмаар гэр бүл салах хүртэлх нийгэмд хор уршигтай олон асуудлуудыг үүсгэдэг байна.[5,7,10] Эр бэлгийн эсийн хуваагдал болон хөгжилд фолийн хүчлийн солилцоо чухал үүрэгтэй байдаг бөгөөд энэхүү солилцоог явуулдаг *MTHFR*, *MTR, MTRR* генүүдийн зарим мутаци нь олигозоосперми, азоосперми үүсэхэд нөлөөлдөг хэмээн үздэг.[1,2] Метилтетрагидрофолат редуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR), метионинсинтаза редуктаза (MTRR) энзимүүд нь фолийн хүчлийн солилцоог явуулдаг энзимүүд юм.[13,14] Фолийн хүчлийн солилцооны оролцоотойгоор метилжих урвал явагддаг бөгөөд нуклейн хүчлийн нийлэгжилт, амин хүчлийн солилцоонд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.[11] Судлаачид фолийн хүчил нэмэлтээр хэрэглэсний дараа үргүйдэлтэй болон үргүйдэлгүй эрэгтэйчүүдийн эр бэлгийн эсийн тоо нэмэгдсэн мөн үргүйдэлтэй эрэгтэйчүүдэд өндөр тунтай фолийн хүчил нэмэлтээр хэрэглэх нь зохиомлоор үр тогтоох (IVF) болон интрацитоплазмын эр бэлгийн эсийн тарилгын (ICSI) үр дүнд сайжруулах боломжтойг судалж тогтоосон байна.[8,9] Манай улсад хүнд хэлбэрийн олигозоосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци болон *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C полиморфизм, *MTR* генийн 2756 A>G полиморфизм, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизмуудыг уялдуулан судалсан судалгаа хараахан хийгдээгүй байгаа нь бид энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Хүнд хэлбэрийн олигозоосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци болон *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C, *MTR* генийн 2756 A>G, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизмуудыг тодорхойлох

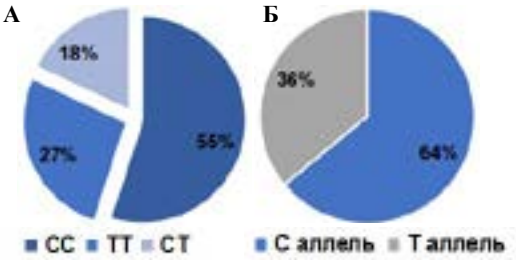
Арга, аргачлал: Бид энэхүү судалгааг нэг агшингийн загвар ашиглан үрийн шингэний давтан (2 ба түүнээс дээш) шинжилгээгээр хүнд хэлбэрийн олигозоосперми болон бөглөрөлт бус азооспермигэж оношлогдсон 18-44 насны 11 эрэгтэйг хамруулав. Судалгааг АШУҮИС-ийн Эмнэлзүйн Молекул Оношилгооны Төвийг түшиглэн судалгаанд нийт оролцогчдын захын цуснаас ОХУ-ын “DNA-Technology” ХХК-ийн ПРОБА-РАПИД Генетика ДНХ ялгах цомог ашиглан ДНХ ялгав. “AZF Microdeletions REAL-TIME PCR Genotyping Kit” ашиглан AZF-ийн 13 микроделеци (sY84, sY86, sY127, sY134, sY142, sY242, sY254, sY255, sY615, sY1125, sY1197, sY1206, sY1291) тодорхойлов. Харин “Folate Metabolism REAL-TIME PCR Genotyping Kit” ашиглан *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C полиморфизм, *MTR* генийн 2756 A>G полиморфизм, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизм тус тус тодорхойлов. Полиморфизмын аллелийн илрэлийг Харди Вайнбергийн хууль ашиглан тооцоолов.

Үр дүн: Хүнд хэлбэрийн олигозоосперми, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци илрүүлэхэд нэг хүнд sY1291(AZFc) (Зураг 1А) түүнчлэн нэг хүнд sY1197(AZFc) микроделеци илэрсэн (Зураг 1Б), бусад судалгаанд оролцогч нарт AZF микроделеци илрээгүй. AZFc бүсийн микроделеци илэрсэн тохиолдолд сперматидийн түвшинд сперматогенезийн алдагдал үүсдэг байна.

AZFc бүсийн микроделеци илэрсэн бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдийн төмсөгнөөс микро мэс заслын тусламжтай (TESE, micro TESE г.м) эр бэлгийн эс гарган авах ажилбараар эр бэлгийн эс гарган авах боломжтой. Харин AZFa, AZFb бүсэд микроделеци илэрсэн үед эр бэлгийн эс гаргаж авах магадлал маш бага учир төмсөгнөөс эс гарган авах ажилбарыг зөвлөдөггүй.

Хүнд хэлбэрийн олигозоосперми болон бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци маш бага илэрсэн учир фолийн хүчлийн солилцоонд оролцдог 3 генийн 4 полиморфизм тодорхойлсон. Үүнд *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C, *MTR* генийн 2756 A>G, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизмууд тодорхойлогдсон.

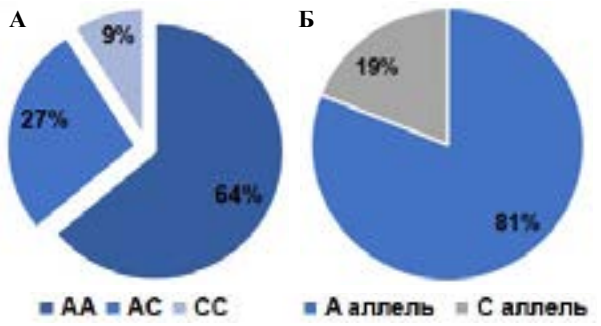
MTHFR генийн 677 C>T полиморфизмын гомозигот CC генотипын давтамж 55% (6), гетерозигот CT генотипын давтамж 18% (2), гомозигот TT генотипын давтамж 27% (3)-д илэрсэн (Зураг 1А), 677 C>T полиморфизмын C аллелийн давтамж 64% (14), эрсдэлт T аллелийн давтамж 36% (8) байна (Зураг 1Б).



Зураг 1. *MTHFR* генийн *C677T* полиморфизмын генотипын үр дүн

А. CC, TT, CT генотипын үр дүн Б. C, T аллелийн үр дүн

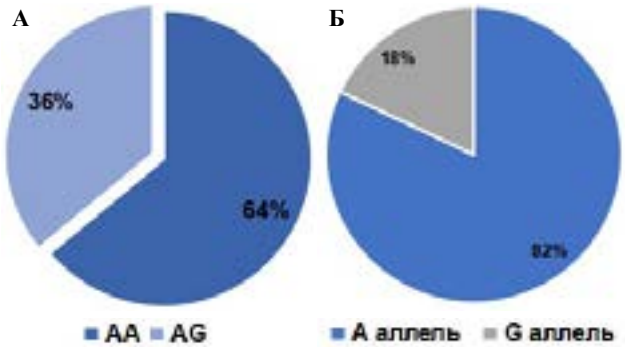
MTHFR генийн 1298 A>C полиморфизмын гомозигот AA генотипын давтамж 64% (7), гетерозигот AC генотипын давтамж 27% (3), гомозигот CC генотипын давтамж 9% (1)-д илэрсэн (Зураг 2А), 1298 A>C полиморфизмын A аллелийн давтамж 81% (17), эрсдэлт C аллелийн давтамж 19% (4) байна (Зураг 2Б).



Зураг 2. *MTHFR* генийн *A1298C* полиморфизмын генотипын үр дүн

А. AA, CC, AC генотипын үр дүн Б. A, C аллелийн үр дүн

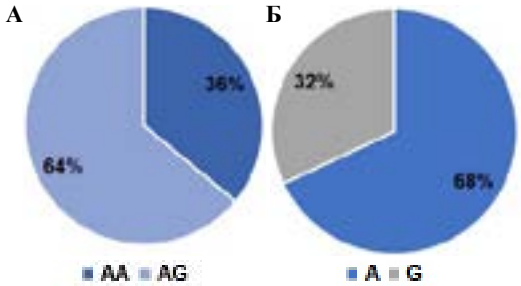
MTR генийн 2756 A>G полиморфизмын гомозигот AA генотипын давтамж 64% (7), гетерозигот AG генотипын давтамж 36% (4), гомозигот GG генотипын давтамж илрээгүй (Зураг 3А), 2756 A>G полиморфизмын A аллелийн давтамж 82% (18), эрсдэлт G аллелийн давтамж 18% (4) байсан (Зураг 3Б).



Зураг 3. *MTR* генийн *A2756G* полиморфизмын генотипын үр дүн

А. AA, GG, AG генотипын үр дүн Б. A, G аллелийн үр дүн

MTRR генийн A66G полиморфизмын гомозигот AA генотипын давтамж 36% (4), гетерозигот AG генотипын давтамж 64% (7), гомозигот GG генотипын давтамж илрээгүй (Зураг 4А), A66G полиморфизмын A аллелийн давтамж 68% (15), эрсдэлт G аллель 32% (7) байсан (Зураг 4Б).



Зураг 4. *MTRR* генийн *A66G* полиморфизмын генотипын үр дүн

А. AA, GG, AG генотипын үр дүн Б. A, G аллелийн үр дүн

Хэлцэмж: Манай орны хувьд хүнд хэлбэрийн олигозооспермия, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци болон *MTHFR* генийн 677 C>T болон 1298 A>C полиморфизм, *MTR* генийн 2756 A>G полиморфизм, *MTRR* генийн 66_A>G полиморфизмуудыг уялдуулан судалсан судалгаа хараахан хийгдээгүй байна. Судлаач Н.Түвшинбаяр (2023) нарын 2016 оны 9-р сараас 2021 оны 11-р сарын хооронд хүн амд суурилсан хөндлөнгийн судалгаанд улаанбаатар хот болон манай улсын дөрвөн бүсийн 1919 хүн ам хамрагдсан байна. Үргүйдлийн тохиолдол 8.2%, анхдагч үргүйдэл 2.76%, хоёрдогч үргүйдэл 5.47% гарч улаанбаатар хотын судалгаанд хамрагдсадыг хөдөөгийн хүн амтай харьцуулахад дөрвөн бүсийн хүн амын дунд үргүйдлийн тархалт мэдэгдэхүйц өндөр гарсан байна ($p<0.001$). Монголд үргүйдлийн дундаж түвшин 8.2% байгаа нь дэлхийн дундажтай ижил, хөдөө орон нутагт харьцангуй өндөр гарсан байгаа нь бидний хийж буй судалгааны үндэслэлтэй нийцэж байна.[6]

Судлаач Shang-Qing Ren (2019) нар *MTRR* генийн A66G полиморфизмыг эрэгтэй үргүйдэлийн эрсдэлтэй холбон судалсан мета-анализын судалгаанд тохиолдолын бүлэгт 2367, хяналтын бүлэгт 2380 хүнийг хамруулсан байна. Судалгааны үр дүнд *MTRR* генийн A66G полиморфизм нь эрэгтэй үргүйдлийн эрсдэлтэй холбоотой болохыг тогтоосон хэдий ч илүү их хүн амд суурилсан судалгаа хийх шаардлагатай гэж дүгнэсэн байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.[16]

Судлаач Ledowsky CJ (2023) нар *MTHFR* генийн полиморфизм нь мутацид орсон 12 өвчтөнийг хамруулж, тохиолдлын мэдээллийг цуглуулан бүх өвчтөнд эмч нар фолийн хүчлийг дангаар нь нэмэлт хэлбэрээр хэрэглэхгүй байхыг зөвлөсөн байна. Харин идэвхитэй фолийн хүчлийг (5-MTHF) фолийн хүчилтэй хослуулан өндөр тунгаар Австралийн эрүүл мэндийн газраас санал болгож буй тунгаар (өдөр тутмын хамгийн дээд тун: 2325 мкг) дундажаар нэг жил хэрэглэснээр судалгаанд оролцогчдын 11 нь үр тогтсоноос 10 нь үр хүүхэдтэй болсон үр дүн гарсан байгаа нь бидний судалгааны таамаглаж үр дүнтэй дүйж байна.[15]

Дүгнэлт: Хүнд хэлбэрийн олигозооспермия, бөглөрөлт бус азооспермитэй эрэгтэйчүүдэд Y хромосомын AZF микроделеци судалгаанд оролцогчдын 18%-д буюу бага илэрсэн үед *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* генүүдийн полиморфизмыг тодорхойлоход фолийн хүчлийн солилцооны алдагдал үүссэн тохиолдолд идэвхжүүлсэн фолийн хүчил (5-MTHF) хэрэглэснээр цусан дахь гомоцистейны түвшинг хэвийн байлгахад ач холбогдолтой байдаг.

Ном зүй:

1. *World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018.*
2. *Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association & Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. (2006).Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertility and Sterility, 86, S202–S209.*
3. *Sharma M, Leslie SW. Azoospermia. [Updated 2023 Nov 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan*
4. *Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. J Urol. 1989;142(1):62-5.*
5. *European Association of Urology. Guidelines on Sexual and Re-*

productive Health. 2020

6. *Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril 2009; 92(5): 1520–1524*
7. *Negdel, Tuvshinbayar[1,2]; Enkhbat, Arigbukh[2]; Munkhbayar, Badrakh[2]; Bilegsuren, Khantushig[2]; Ganbold, Ariunaa[3]; Nanjid, Khuderchuluun[4]; Readhead, Carol W[5]; Erkhembaatar, Lkhagva-Ochir[6,7]; Tuduvdorj, Erkhembaatar[6,7]; Malchinkhuu, Munkhzol[2]; Enkhtaivan, Odkhuu[2,3]. Prevalence and risk factors of infertility in a Mongolian population. Asian Pacific Journal of Reproduction 12(3):p 109-116, May 2023.*
8. *Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association & Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. (2006).Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertility and Sterility, 86, S202–S209.*
9. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. (2008). Optimizing natural fertility. Fertility and Sterility, 90(5, suppl), S1–S6.*
10. *М.Пүрэвтогтох, Г.Батмөнх. Нийгмийн үзүүлэлтийн түүвэр судалгааны мэдээлэлд тулгуурлан үргүйдлийн тархалтыг тогтоох нь. Эх хүүхдийн эрүүл мэнд-эрдэм судлал. 2017;1(1): 180-182*
11. *Li F, Qi JJ, Li LX, Yan TF. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G and MTR A2756G polymorphisms and male infertility risk: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2024 Oct 30;22(1):133.*
12. *Kelly TL, Neaga OR, Schwahn BC, Rozen R, Trasler JM. Infertility in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)-deficient male mice is partially alleviated by lifetime dietary betaine supplementation. Biol Reprod. 2005 Mar;72(3):667-77.*
13. *Mathieu d'Argent E, Ravel C, Rousseau A, Morcel K, Massin N, Sussfeld J, Simon T, Antoine JM, Mandelbaume J, Daraï E, Kolanska K. High-Dose Supplementation of Folic Acid in Infertile Men Improves IVF-ICSI Outcomes: A Randomized Controlled Trial (FOLFIV Trial). J Clin Med. 2021 Apr 26;10(9):1876.*
14. *Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2002 Mar;77(3):491-8.*
15. *Ledowsky CJ, Schloss J, Steel A. Variations in folate prescriptions for patients with the MTHFR genetic polymorphisms: A case series study. Explor Res Clin Soc Pharm. 2023 May 8;10:100277.*
16. *Shang-Qing Ren, Yu Mao, Fang Zhou, Yu Nie, Wen-Zhao Yang, An Li, Qian Lv, Dong Wang. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and risk of male infertility: a meta-analysis: Int J Clin Exp Med 2019;12(2):1412-1419*

Association between AZF microdeletions and polymorphisms in the *MTHFR*, *MTR*, and *MTRR* genes in men with severe oligozoospermia and non-obstructive azoospermia

Ariunzaya A[1,2], Khosbayar T[3], Buyankhuu T[1]

[1]Department of Biochemistry, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Clinical Molecular Diagnostic Center, MNUMS
[3]Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, MNUMS
E-mail: Ariunzaya.alt@mnums.edu.mn, Tel: +976-99830463

Background: Approximately 30–50% of cases of severe oligozoospermia and non-obstructive azoospermia are attributed to genetic factors, as determined through semen analysis. Microdeletions in the AZF (Azoospermic Factor) region of the Y chromosome represent one of the genetic causes of male infertility. The European Academy of Andrology (EAA) recommends screening for AZF microdeletions in men diagnosed with azoospermia or severe oligozoospermia. Folate metabolism plays a crucial role in spermatogenesis and germ cell development. Polymorphisms in genes involved in this metabolic pathway such as *MTHFR*, *MTR*, and *MTRR* have been implicated in the pathogenesis of oligozoospermia and azoospermia. The reason for conducting this research was lack of studies investigating the in Mongolia have concurrently investigated the association between AZF microdeletions on the Y chromosome and the presence of *MTHFR* 677C>T and 1298A>C, *MTR* 2756A>G, and *MTRR* 66A>G polymorphisms in men with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia.

Aim: To determine the presence of Y chromosome AZF microdeletions, as well as the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C, *MTR* 2756A>G, and *MTRR* 66A>G polymorphisms in men with severe oligozoospermia and non-obstructive azoospermia

Materials and Methods: This study was conducted at the Clinical Molecular Diagnostics Center of the Mongolian National University of Medical Sciences (MNUMS). Peripheral blood samples were collected from all study participants, and genomic DNA was extracted using the "PROBA-RAPID Genetika" DNA extraction kit manufactured by DNA-Technology LLC (Russian Federation). Thirteen AZF microdeletions (*sY84, sY86, sY127, sY134, sY142, sY242, sY254, sY255, sY615, sY1125, sY1197, sY1206, sY1291*) were detected using the "AZF Microdeletions REAL-TIME PCR Genotyping Kit." Polymorphisms in the *MTHFR* gene (677C>T and 1298A>C), the *MTR* gene (2756A>G), and the *MTRR* gene (66A>G) were identified using the "Folate Metabolism REAL-TIME PCR Genotyping Kit."

Results: A total of 11 men aged between 18 and 44 years who had been diagnosed with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia based on repeated semen analyses (two or more times) were included in this study. Among participants with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia, AZF microdeletion analysis of the Y chromosome revealed one case with an *sY1291* (AZFc) microdeletion and another case with an *sY1197* (AZFc) microdeletion. No AZF microdeletions were detected in the remaining participants. Regarding the *MTHFR* 677C>T polymorphism, the homozygous wild-type CC genotype was observed in 55% (6), the heterozygous CT genotype in 18% (2), and the homozygous mutant TT genotype in 27% (3). The frequency of the C allele was 64% (14), while the risk-associated T allele was 36% (8). For the *MTHFR* 1298A>C polymorphism, the homozygous AA genotype was found in 64% (7), the heterozygous AC genotype in 27% (3), and the homozygous CC genotype in 9% (1). The A allele frequency was 81% (17), and the risk-associated C allele frequency was 19% (4). In the case of the *MTR* 2756A>G polymorphism, 64% (7) of participants had the AA genotype, and 36% (4) had the AG genotype. The GG genotype was not detected. The A allele frequency was 82% (18), and the risk-associated G allele frequency was 18% (4). For the *MTRR* A66G polymorphism, the AA genotype was observed in 36% (4), and the AG genotype in 64% (7). The GG genotype was not detected. The A allele frequency was 68% (15), and the risk-associated G allele frequency was 32% (7).

Conclusion: In this study, Y chromosome AZF microdeletions were detected in 18% of participants with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia, which is considered relatively low. In such cases, identifying polymorphisms in the *MTHFR*, *MTR*, and *MTRR* genes becomes important. Disruptions in folate metabolism caused by these polymorphisms can lead to elevated homocysteine levels. Supplementation with activated folate (5-MTHF) has been shown to help maintain normal plasma homocysteine concentrations, which may be beneficial in individuals with impaired folate metabolism.

Keywords: Infertility, Folic acid, 5-MTHF