

ГОМОЛОГИЧНЫЕ РОБЕРТСОНОВСКИЕ ТРАНСЛОКАЦИИ/ИЗОХРОМОСОМЫ: СПЕКТР, СООТНОШЕНИЕ ПОЛОВ И ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

© 2019 г. Н. В. Ковалева*

Академия молекулярной медицины, Санкт-Петербург, 191144 Россия

*e-mail: kovalevanv2007@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.01.2018 г.

После доработки 26.02.2018 г.

Принята к публикации 03.05.2018 г.

Робертсоновские транслокации/изохромосомы, образованные гомологичными акроцентрическими хромосомами, являются очень редкими перестройками, поэтому их эпидемиология практически не исследована. Настоящее исследование, основанное на анализе опубликованных данных как систематических исследований пациентов с нарушениями репродукции, так и отдельных сообщений о носителях гомологичных транслокаций (ГТ), проведено с целью определения основных эпидемиологических характеристик ГТ. Обнаружены 10-кратные статистически значимые различия между супружескими парами с бесплодием и парами с невынашиванием беременности по частоте носителей ГТ (0.03 и 0.45% соответственно) и по их доле от числа выявленных носителей робертсоновских транслокаций (0.9 и 9% соответственно), $p < 0.005$. У пациентов с доказанным фактором мужского бесплодия эти показатели составляют 0.21% и 3%. В группе мужчин из пар с невынашиванием (при том, что примерно половина из них являются партнерами женщин с женским фактором нарушения репродукции) эти показатели составляют 0.36% и 10.5%, $p < 0.05$. Среди носителей ГТ чаще обнаруживаются носители ГТ хромосом 13 и 22. Для носителей ГТ хромосом 13, 14, 15 и 21 характерно преобладание индивидов женского пола: в среднем соотношение полов (СП) составляет 0.34 (22♂/61♀). Среди носителей ГТ хромосомы 22 выявлено некоторое преобладание индивидов мужского пола, СП = 1.18 (13♂/11♀), различие с остальными транслокациями статистически значимо, $p < 0.05$. Анализ сообщений об отдельных случаях показал, что из 22 носителей ГТ мужского пола только двое были обследованы в связи с бесплодием, причем у одного из них исследователи не нашли оснований связать нарушение сперматогенеза с ГТ, у другого пациента обнаружена линия клеток с несбалансированной ГТ. Таким образом, в большинстве случаев у носителей ГТ мужского пола сперматогенез не нарушен. Нарушения сперматогенеза у части носителей ГТ могут быть обусловлены наличием гонадного мозаицизма по несбалансированной транслокации в результате неполной коррекции исходной транслокационной трисомии. Случаи рождения здоровых детей, унаследовавших сбалансированную транслокацию, или детей с нормальным кариотипом позволяют считать не нулевым шанс иметь здоровое потомство для носителей ГТ. Приведены ссылки на соответствующие алгоритмы обследования и консультирования.

Ключевые слова: гомологичные робертсоновские/изохромосомы, негомологичные робертсоновские транслокации, бесплодие, невынашивание беременности, однородительская дисомия, мозаицизм, соотношение полов.

DOI: 10.1134/S0016675819010090

Робертсоновские транслокации (*rob*) являются перестройками, вовлекающими длинные плечи акроцентрических хромосом, с точками разрывов в перичентромерных районах. Негомологичные *rob* относятся к наиболее частым хромосомным перестройкам у человека [1], и в большинстве случаев они унаследованы от родителей. Гомологичные робертсоновские транслокации/изохромосомы (ГТ) обнаруживают чрезвычайно редко, поскольку носители этих транслокаций продуцируют только аномальные гаметы, что практически исключает

возможность иметь здоровое потомство. Например, среди почти 94 тыс. новорожденных не было выявлено ни одного носителя сбалансированной ГТ [2].

Механизмы их образования могут быть разнообразными. Сингамия двух аномальных гамет, одна из которых несет ГТ, а другая является нуллисомной по этой же хромосоме, приводит к так называемой “комплементации гамет”. Может произойти коррекция исходной трисомии (унаследованной или вновь образованной в мейозе у

Таблица 1. Спектр робертсоновских транслокаций у пациентов с нарушениями репродукции

Группы	Число обследованных	Число выявленных носителей	Негомологичные транслокации											Гомологичные транслокации/изохромосомы				
			13;14	13;15	13;21	13;22	14;15	14;21	14;22	15;21	15;22	21;22	13;13	14;14	15;15	21;21	22;22	Всего
Супружеские пары с бесплодием [4–19]	♂♂	15432	90	68	4	0	0	6	11	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	♀♀	15468	20	12	2	0	1	1	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	Всего	30900	110	80	6	0	1	7	13	1	0	1	1	1	0	0	0	0
Супружеские пары с привычным невынашиванием [20–50]	♂♂	25277	86 (87)*	56	3	0	2	1	4	4	1	5	1	2	1	2	1	3
	♀♀	25376	159 (160)**	83	2	1	4***	9***	22	6	7	5	5	5	3	1	1	4
	Всего	50653	245 (247)	140	5	1	6	10	26	10	8	10	6	7	4	3	2	7
Пациенты с мужским бесплодием [51–86]	♂♂	28112	201	140	11	1	0	9	27	1	5	0	1	2	2	1	0	1

* Включая неидентифицированную перестройку 45,XY,t(D;G).

** Включая неидентифицированную перестройку 45,XX,t(D;D).

*** Носитель двух транслокаций 44,XX,t(13;22),t(14;15).

одного из родителей) путем потери свободной хромосомы, при этом высока вероятность неполной коррекции (т.е. возникновение мозаицизма по трисомии с соотношением линий, варьирующих в зависимости от того, на какой стадии развития эмбриона произошла потеря). В результате таких механизмов образования ГТ наблюдают однородительскую дисомию, т.е. обе гомологичные хромосомы, участвующие в перестройке, наследуются от одного родителя. Также ГТ может быть результатом постфертилизационного слияния гомологичных родительских хромосом, при этом вероятен мозаицизм с нормальным хромосомным набором и сбалансированной ГТ (см. обзор [3]).

В предыдущей работе, посвященной изучению частоты и спектра робертсоновских транслокаций/изохромосом [2], автор констатировала наличие “белых пятен” в исследованиях этого типа перестроек, несмотря на то, что они имеют существенное значение в этиологии врожденных пороков развития и нарушения репродукции, и было бы естественно предполагать, что они являются доскопально изученным объектом. Гомологичные транслокации/изохромосомы хотя и считаются чрезвычайно редкими, все же составляют заметную часть среди перестроек этого типа, обнаруживаемых у пациентов с нарушениями репродукции, и отсутствие исследований эпидемиологии ГТ представляется неоправданным.

Данные предыдущего исследования позволили предположить, что гомологичные транслокации не обуславливают нарушение сперматогенеза. Поэто-

му основным стимулом проведения настоящего исследования было стремление определить частоту носителей ГТ среди пациентов с нарушениями сперматогенеза. Помимо определения частоты носителей ГТ среди пациентов с разными формами нарушения репродукции, задачами настоящей работы являлись исследование спектра ГТ и соотношения полов (СП) у носителей ГТ.

Проведен анализ опубликованных сообщений об отдельных носителях ГТ, вне зависимости от причины обследования (кроме сообщений о пренатальной диагностике ГТ или о новорожденных носителях, выявленных при пренатальной диагностике); данные обследования супружеских пар с бесплодием и пар с привычным невынашиванием беременности, а также данные обследования пациентов мужского пола с бесплодием, обусловленным нарушениями сперматогенеза. В анализ включены выборки численностью не менее 150 супружеских пар и не менее 100 пациентов с мужским бесплодием. Для статистического анализа использовали стандартные методы (метод ϕ и критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Данные о спектре робертсоновских транслокаций в супружеских парах с бесплодием [4–19] и невынашиванием беременности [20–50], а также у пациентов с мужским бесплодием [51–86] представлены в табл. 1.

При сравнении двух групп супружеских пар в первую очередь обнаруживается 10-кратное различие между ними по частоте носителей ГТ (0.03 и 0.45% соответственно) и по доле гомологичных транслокаций от числа всех *rob*: 0.9% (1/110) в

группе с бесплодием и 9% (23/245) в группе с невынашиванием, различие статистически значимо при $p < 0.005$. Причем поскольку единственный носитель ГТ в группе с бесплодием — это женщина, можно предположить, что ее “бесплодие” объясняется ранними недиагностированными потерями беременности.

Что касается группы мужчин с бесплодием, первоначально предполагалось объединение их с мужчинами из супружеских пар с бесплодием, тем более что эти группы статистически значимо не различаются ни по частоте выявленных носителей *rob* (6 и 7% соответственно), ни по спектру транслокаций. Однако было принято во внимание, что в обследованных супружеских парах примерно половина мужчин является партнерами женщин с женским фактором, и поэтому их объединение в одну группу неоправданно. Действительно, в этой группе, в которой большинство из пациентов имеет доказанный фактор мужского бесплодия, обнаруживаются носители ГТ, хотя их доля в общем числе выявленных транслокаций составляет всего 3% (6/201), что статистически значимо не отличается от этого показателя в группе мужчин из супружеских пар с бесплодием (0/90), но ниже по сравнению с группой мужчин из пар с невынашиванием — 10.5% (9/86), различие статистически значимо при $p < 0.05$.

В табл. 2 приведены данные, представленные в отдельных сообщениях о носителях ГТ [87–148]. Анализ спектра ГТ и соотношения полов проведен в выборке (табл. 3), включающей данные из отдельных сообщений, полученные при обследовании супружеских пар с бесплодием и невынашиванием, а также из статьи авторов, суммировавших результаты работы диагностической лаборатории без детализации показаний для обследования [149]. Наиболее частыми является ГТ хромосомы 13 и хромосомы 22. Несколько меньшее число носителей хромосом 14 и 15 может объясняться наличием импринтированных генов на этих хромосомах, вследствие чего индивиды с однородительской дисомией этих хромосом имеют клинические проявления в зависимости от того, от кого из родителей унаследована ГТ.

Анализ СП выявляет преобладание носителей женского пола среди носителей ГТ хромосом 13, 14, 15 и 21: суммарно СП составляет 0.36 (22/61). Преобладание индивидов женского пола среди носителей хромосомных перестроек этого типа может объясняться полоспецифичной нестабильностью перицентромерных районов [150].

Однако среди носителей ГТ хромосомы 22 наблюдается некоторое преобладание носителей мужского пола, статистически значимо не отличающееся от значения 1.06 в общей популяции: СП = 1.18 (13/11), а различие с остальными транслокациями значимо при $p = 0.0216$. Эти данные

могут свидетельствовать о различающихся “обстоятельствах” формирования ГТ хромосомами 22 и остальных акроцентриков. Известно, что гомологичные робертсоновские транслокации/изохромосомы могут иметь либо мейотическое, либо митотическое происхождение, могут быть моно- или дицентрическими, одно- или двуродительскими [122]. Все сведения, которые сообщались авторами о происхождении ГТ, включены в табл. 2. Однако они столь немногочисленны, что не позволяют сделать какие-либо выводы относительно возможных различий механизмов формирования тех или иных ГТ.

Следует отметить и некоторые различия между группами по спектру негомологичных *rob*. Интересно, что и у женщин с привычным невынашиванием, и у их партнеров наблюдается накопление *rob* с участием хромосомы 22: 14% (32/222) по сравнению с 2.7% (3/110) у пар с бесплодием. Также обращает на себя внимание накопление очень редкой *rob* 15;21 у женщин с привычным невынашиванием — 4.8% (7/145), по сравнению с популяцией — 0.45% (1/221) [2]. Известно, что носители этой транслокации имеют высокий риск заболеть острым лимфобластным лейкозом [151]. У пациентов с мужским фактором бесплодия также, как и в аналогичной им группе мужчин из супружеских пар с бесплодием, наблюдается низкая частота негомологичных *rob* с вовлечением хромосомы 22 — 1% (2/195). Однако в ней обнаруживаются 5 носителей “нехорошей” *rob* 15;21.

Как уже упоминалось, данные предыдущего исследования позволили предположить, что гомологичные транслокации не способствуют нарушению сперматогенеза [2]. Настоящее исследование показало, что у пациентов с мужским фактором бесплодия доля ГТ составляет 3% от выявленных робертсоновских транслокаций, в отличие от 10.5% у партнеров женщин с невынашиванием (при том, что в последней группе около половины индивидов являются партнерами женщин с женским фактором невынашивания). Также следует отметить, что среди 21 носителя ГТ мужского пола (табл. 2) только двое были обследованы в связи с бесплодием, причем у одного из них обнаружено присутствие линии с несбалансированной ГТ [100]. Анализируя биоптат тестисов другого носителя ГТ, авторы не нашли оснований связать наличие ГТ с нарушением сперматогенеза [137].

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев мужчины — носители ГТ продуцируют гаметы, способные к оплодотворению. Отсутствие нарушений сперматогенеза, типичное для носителей негомологичных *rob*, скорее всего, объясняется способностью плеч гомологичных транслокаций конъюгировать между собой, как было показано в исследовании [106]. Авторы, обследовав

Таблица 2. Сбалансированные гомологичные транслокации у носителей, обследованных по различным показателям

Авторы	Кариотип	Возраст матери	Возраст отца	Возраст пациента	Показания для обследования	Примечание
de Almeida et al., 1983 [87]	45,XX,t(13q13q)	Не указан	Не указан	Не указан	2 SA, ребенок с г(13)	Диплоцентрическая транслокация
Begleiter et al., 2000 [88]	45,XX,der(13;13)(p11.1;p11.1) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	Плод с 46,XY,der(13;13)+13	Постзиготическое дуплоидительское происхождение
Brash, Smith, 1979 [89]	45,XX,t(13q;13q) предположительно <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Daniel et al., 1989 [90]	45,XX,rob(13;13)(p12;p12)	Не указан	Не указан	Не указан	Ребенок с несбалансированной транслокацией, ребенок с нормальным кариотипом	
Faraj Pour et al., 2009 [91]	45,XX,der(13)(q10;q10) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	31	3SA	
Козлова и соавт., 1976 [92]	45,XX,t(13q;13q)	Не указан	Не указан	Не указан	3 детей с ВПР, 1 SA	
Лазюк и соавт., 1984 [93]	45,XX,t(13q;13q)	43	44	20	3 детей с ВПР	10-й ребенок
Niebuhr, 1972 [94]	45,XX,t(13;13)(p12;p12)	Не указан	Не указан	Не указан	Нет сведений	Одна клетка 46,XX, возможна диссоциация
Parslow et al., 1973 [95]	45,XX,t(13q13q)	Не указан	Не указан	Не указан	3 SA, включая 46,XX,t(13q13q),+13	
Romain et al., 1982 [96]	45,XX,t(13p;13p) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	2 SA	
Slater et al., 1994 [97]	45,XX,t(13;13)(p11.2;p11.2)	Не указан	Не указан	37	5 SA, здоровый сын с такой же транслокацией	Диплоцентрическая изохромосома
Stallard et al., 1995 [98]	45,XX,der rob(13q;13q) <i>de novo</i>	46	52	Не указан	8 SA, два ребенка с клиническим диагнозом три-сомии 13; здоровая дочь с такой же транслокацией	Моноцентрическая изохромосома
Valkova, 1988 (сообщение Borzakov, 1990 [99])	45,XX,t(13;13)*	Не указан	Не указан	Не указан	Дочь с 45,XX,t(13;13)mat	

Таблица 2. Продолжение

Авторы	Кариотип	Возраст матери	Возраст отца	Возраст пациента	Показания для обследования	Примечание
Veld et al., 1997 [100]	45,XY,der(13;13)/46,XY,t(13;13) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	Тяжелая олигозооспермия, 3 неудачных ICSI, 1 SA	
Zanganeh et al., 2001 [101]	45,XX,der(13q;13q)/46,XX,der(13q;13) +der(13q;13q)/46,XX,der(13q;13q),+1 3/45,XX,-13	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Zankl, Nahman, 1978 [102]	45,XX,t(13;13) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	Нет сведений	
Всего носителей der(13;13): 1 ♂, 14 ♀						
Chen et al., 2010 [103]	45,XY,rob(14;14)(q10;q10)	Не указан	Не указан	32 года	2 SA	Двуродительское происхождение
Cinar et al., 2011 [104]	45,XY,t(14;14)(q10;q10)	Не указан	Не указан	56 лет	2 нормальных детей, множественные SA	FISH: 13% нормальных сперматозоидов
Gracias-Espinal et al., 1982 [105]	45,XX,t(14q14q) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	5 SA, включая 46,XX,t(14q14q)	
Hulten and Lindsten, 1970 [106]	45,XY,t(14;14)	Не указан	Не указан	Не указан	8 SA, плод с 46,XY(14;14)	
Maeda et al., 1983 (case 1) [107]	45,XY,t(14q14q)	Не указан	Не указан	37 лет	6 SA	3 нормальных братьев и сестра, у братьев здоровые дети
Rapenhausen et al., 1995 [108]	45,XX,t(14q14q) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	30 лет	4 SA	Материнская изодисомия
Pentaot et al., 1992 [109]	45,XX,i(14q)	24	26	20 лет	Аахроматопсия, 3 SA	Материнская изодисомия
Schmid, 1980 [110]	45,XX,rob(14;14)	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Шандлоренко и соавт., 1986 [111]	45,XX,t(14q14q)	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Zhou et al., 1983 [112]	45,XY,rob(14;14)(p11;q13)	Не указан	Не указан	27 лет	7 SA	
Всего носителей der(4;14): 5 ♂♂, 5 ♀♀						
Bartsch-Sandhoff, 1977 [113]	45,XY,t(15q15q)	Не указан	Не указан	40 лет	8 SA	46,XX у 9-го абортуса

Таблица 2. Продолжение

Авторы	Кариотип	Возраст матери	Возраст отца	Возраст пациента	Показания для обследования	Примечание
Вітсік et al., 2004 [114]	45,XY,der(15;15)(q10;q10)	Не указан	Не указан	41 год	11 SA, новорожденный с ВПР, умер через 6 часов	Нормальные показатели спермы; FISH: 50% дисомия, 50% нуллисомия
Geeraets, Klasen, 1980 [115]	45,XX,t(15;15)(qter->cen->qter)	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Гильнич и соавт., 2000 [116]	45,XX,t(15;15)(q10q10)	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Giovanni et al., 1983 [117]	45,XX,rob(15q15q)	Не указан	Не указан	Не указан	4 SA, ребенок с 46,XY,t(15;15)	
Kolgeci et al., 2013 [118]	45,XX,der(15;15)(q10;q10)	Не указан	Не указан	Не указан	7 SA	
Lipson, Vreg, 1978 [119]	45,XY,rea(15q15q)	Не указан	Не указан	Не указан	5 SA, сын с нормальным кариотипом	
Lucas et al., 1969 [120]	45,XX,t(15q15q)	Не указан	Не указан	Не указан	13 SA, включая 1 с несбалансированным кариотипом	
Maeda et al., 1983 (case 2) [107]	45,XX,t(15q15q)	Не указан	Не указан	Не указан	7 SA	
Neri et al., 1983 [121], Robinson et al., 1994 [122]	45,XX,t(15q15q)	Не указан	Не указан	Не указан	4 SA; ребенок с г(15), дизморфии, нормальный интеллект	Моноцентрическая, двуродительское происхождение
Yoshida et al., 1972 [123]	45,XX,t(15q15q) dn	34	50	Новорожденный	Полозрение на ВПС, генерализованный отек, мышечная гипертония	
Zizka et al., 1977 [124]; Robinson et al., 1994 [122]	45,XX,t(15q15q)	Не указан	Не указан	Не указан	4 SA	Двуродительское происхождение, вероятно дицентрическая
Всего носителей der(15;15): 3♂♂, 8♀♀						
Blouin et al., 1993 [125]	45,XX,dup(21q) de novo	29	35	Не указан	Ребенок с трисомией 21	Отцовская однородительская дисомия

Таблица 2. Продолжение

Авторы	Кариотип	Возраст матери	Возраст отца	Возраст пациента	Показания для обследования	Примечание
Blouin et al., 1994 [126]	45,XX,t(21;21) <i>de novo</i>	31	28	29 лет	Сын с несбалансированной t(21;21)	Двуродительское происхождение
Stéau-Goldberg et al., 1987 [127]	45,XX,t(21q21q) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	Ребенок с трисомией 21	Изохромосома материнского происхождения
Furbetta et al., 1973 [128]	45,XX,t(21q21q)	Не указан	Не указан	41 год	4 SA, 8 живорожденных и мертворожденных детей с аномалиями	
Ковасова, Cisarik, 2001 [129]	45,XY,t(21;21)	Не указан	Не указан	Не указан	1 SA, ребенок с несбалансированной t(21;21)	
Lukas et al., 1972 [130]	45,XY, t(21q21q)	Не указан	Не указан	Не указан	5 SA, 4 живорожденных и мертворожденных детей с аномалиями	
Neumann et al., 2003 [131]	45,XX,rob(21q21q)	Не указан	Не указан	Не указан	5 SA, двое сыновей с нормальным кариотипом	
Robinson et al., 1994 (case 4) [122]	45,XX,t(21q21q) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	Двое детей с несбалансированной t(21;21), причное невынашивание	7 здоровых братьев/сестер
Robinson et al., 1994 (case 5) [122]	45,XX,i(21q21q) <i>de novo</i>	31	35	Не указан	3 SA, 4-я беременность прервана по показаниям наличия ГТ у матери	Последний из 8 детей
Sudha, Gopinath, 1990 [132]	45,XX,t(21q21q) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	4 SA, 2 плода с трисомией 21	
Sudha, Gopinath, 1990 [132]	45,XY, t(21q21q) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	9 SA, 3 плода с трисомией 21	
Uehara et al., 1992 [133]	45,XX,t(21q21q)	Не указан	Не указан	Не указан	Плод или новорожденный с несбалансированной t(21;21)	
Всего носителей del(21;21): 4♂, 8♀♀						
Chorade et al., 2014 [134]	45,XY,t(22;22) <i>de novo</i>	Не указан	Не указан	Не указан	16 SA, здоровая дочь с такой же перестройкой	Моноцентрическая, отцовская однородительская дисомия
Farah et al., 1975 [135]	45,XX,t(22;22)	Не указан	Не указан	Не указан	15 SA	

Таблица 2. Окончание

Авторы	Кариотип	Возраст матери	Возраст отца	Возраст пациента	Показания для обследования	Примечание
Kirkelis et al., 1980 [136]	45,XY,rob(22;22)(p13;q11)	Не указан	Не указан	Не указан	10 SA, здоровая дочь с такой же перестройкой	
Laurent et al., 1973 (case 10) [137]	45,XY,t(22;22)	Не указан	Не указан	26 лет	Бесплодие	
Levis and Ridler, 1977 [138]	45,XY,t(22;22)	Не указан	Не указан	27 лет	Олигоменорея, 3 SA на 9—11 нед.	Монозиготный близнец с нормальным кариотипом
Maeda et al., 1976 [139]	45,XX,t(22q22q)	Не указан	Не указан	Не указан	6 SA, плод с несбалансированной t(22;22)	
Mameli et al., 1978 [140]	45,XY,rob(22;22) de novo	Молодые родители		39 лет	7 SA	Здоровые братья/сестры
Miny et al., 1995 [141]	45,XY,rob(22;22) de novo	Не указан	Не указан	25 лет	Множественные SA, нормальный сын с такой же перестройкой	3 сибсов, у всех здоровые дети
Multani et al., 1992 [142]	45,XX,t(22;22)(p11.1;q11.1) de novo	Не указан	Не указан	39 лет	Множественные SA	Моноцентрическая
Palmer et al., 1980 [143]	45,XX,t(22;22) de novo**	Не указан	Не указан	Не указан	5 SA, здоровая дочь с такой же перестройкой	
Пантова, Чен, 1991 [144]	45,XX,t(22;22)	Не указан	Не указан	Не указан	Множественные SA	
Schinzler et al., 1994 [145]	45,XY,-22,-22,+t(22q;22q) de novo	17	17	25 лет	6 SA, плод с несбалансированной t(22;22)	Материнская однородительская дисомия, возможно митотического происхождения
Schwinger, 1973 [146]	45,XX,t(22;22) de novo	Не указан	Не указан	Не указан	4 SA	
Temperani, Forabosco, 1980 [147]	45,XY,t(22;22)	Не указан	Не указан	Не указан	4 SA	
van Eyr, 2016 [148]	45,XY,der(22;22)(q10q10)	Не указан	Не указан	Не указан	Два SA, здоровый сын с 46,XY	

Всего носителей der(22;22): 9♂♂, 6♀♀

Примечание. SA – спонтанные аборт, ВПР – врожденные пороки развития, ВПС – врожденный порок сердца.

* Пациент наиболее вероятно включен в группу пар, обследованных по поводу невынашивания беременности [50].

** Пациент из группы пар, обследованных по поводу невынашивания беременности [44].

Таблица 3. Спектр сбалансированных гомологичных транслокаций/изохромосом и соотношение полов

Транслокации	Супружеские пары с нарушениями репродукции [4–50]		Отдельные случаи с различными показаниями для обследования [87–148]		Пациенты с различными показаниями (в основном нарушения репродукции и/или аномальное потомство) [149]		Всего		Соотношение полов
	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	
13;13	2	6	1	14	2	3	5	23	0.38
14;14	1	3	5	5	1	3	7	11	0.64
15;15	2	1	3	9	0	2	5	12	0.42
21;21	1	1	4	8	0	6	5	15	0.33
22;22	3	4	8	6	2	1	13	11	1.18

мужчину, у обеих жен которого были привычные выкидыши, обнаружили полностью нормальные показатели спермограммы и тестикулярную гистологию, а конъюгация между плечами изохромосомы 14 происходила таким образом, что хромосома не отличалась от обычного бивалента.

Очевидно, что такая конфигурация чревата образованием кольцевой хромосомы. Действительно, в потомстве двух носителей ГТ обнаружены дети-носители кольцевых хромосом, наиболее вероятно образованных из родительских ГТ [87, 121]. В литературе есть и другие сообщения о кольцевых хромосомах, сопутствующих гомологичным транслокациям [152–154]. Stetten с соавторами предположили, что наличие ГТ является необходимым предшественником образования кольцевых хромосом [153].

Несмотря на то, что носители немозаичных ГТ продуцируют только аномальные гаметы, известны случаи рождения у них здоровых детей с такими же перестройками [97, 99, 134, 136, 141, 143]. Такое поразительное везение может быть результатом одного из двух механизмов: сингамии гаметы, несущей ГТ, с гаметой, нуллисомной по такой же хромосоме, или же коррекцией трисомной зиготы путем потери свободной хромосомы. Любопытно, что из шести этих случаев в четырех имело место наследование транслокации 22. Исследования событий наследования сбалансированных ГТ дали первоначальные доказательства того, что хромосомы 13, 21 и 22 не несут импринтированных генов.

Описаны несколько случаев рождения у носителей немозаичных ГТ здоровых детей с нормальным хромосомным набором [90, 104, 119, 130, 148]. Рождение таких детей свидетельствует о присутствии нормальной линии в гонадах у родителей-носителей ГТ. Кроме того, можно предположить осуществление редкого события – спора-

дической диссоциации центромеры. Это явление было показано как для *rob* [155, 156], так и для неакроцентрических хромосом [157, 158]. Обсуждалась и другая возможность: гонадный мозаицизм по несбалансированной ГТ (транслокационная трисомия), поскольку клетки-предшественники гамет с таким набором хромосом должны продуцировать 50% дочерних клеток с нормальным кариотипом [159].

Казалось бы, осуществимость такой возможности применительно к пациентам мужского пола весьма сомнительна, поскольку наличие дополнительной хромосомы провоцирует нарушение сперматогенеза. Так, хорошо известно, что женщины с немозаичной трисомией хромосомы 21 (болезнь Дауна) фертильны, в то время как мужчины, как правило, бесплодны из-за нарушения сперматогенеза [160]. Возможно предположить, что именно наличие линии клеток с несбалансированной ГТ в гонадах в результате неполной коррекции исходной транслокационной трисомии обуславливает нарушения сперматогенеза у носителей сбалансированной ГТ.

В настоящее время бесплодие, обусловленное хромосомными аномалиями с соответствующими патологиями сперматогенеза, преодолевается репродуктивными технологиями, и, как это ни парадоксально, возможно, что у носителей ГТ мужского пола с бесплодием есть шанс иметь здоровое потомство. Например, обнадеживающие результаты получены при использовании репродуктивных технологий для рождения здоровых детей от индивидов с трисомией хромосомы 21 [161, 162].

В целом прогноз потомства для носителей ГТ очень пессимистичен. Но, учитывая не нулевой шанс наличия у них гонадного мозаицизма, можно рекомендовать им обследование, алгоритм ко-

того опубликован [3, 159]. Кроме того, обсуждается возможность иметь здорового ребенка с такой же перестройкой путем искусственного оплодотворения гамет носителей ГТ, не несущих импринтированных генов, донорскими гаметами носителей такой же ГТ [3].

Как это часто бывает, исследования, проведенные для решения определенной проблемы, не только не решают ее полностью, но ставят новые вопросы. Действительно ли существует неравномерность спектра ГТ и чем она объясняется? Почему соотношение полов различается между носителями ГТ хромосомы 22 и носителями ГТ других акроцентриков? При этом хромосома 22 оказывается довольно загадочной и в контексте различий спектров негомологичных транслокаций между разными группами пациентов с нарушениями репродукции. Не сформировалось отчетливое понимание роли ГТ в этиологии бесплодия: какие факторы обуславливают ассоциацию части ГТ с нарушениями сперматогенеза?

Поэтому автору остается надеяться на интерес к этой теме у специалистов в области молекулярной цитогенетики человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gardner R.J.M., Sutherland G.R. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford: Oxford Univ. Press, 1989. P. 54–64.
2. Ковалева Н.В. Частота и спектр робертсоновских транслокаций в общей популяции и у пациентов с нарушениями репродукции // Генетика. 2018. Т. 54. № 4. С. 487–492.
3. Kovaleva N.V., Shaffer L.G. Under-ascertainment of mosaic carriers of balanced homologous acrocentric translocations and isochromosomes // Amer. J. Med. Genet. 2003. V. 121A. P. 180–187. doi 10.1002/ajmg.a.20156
4. Artini P.G., Papini F., Ruggiero M. et al. Genetic screening in Italian infertile couples undergoing intrauterine insemination and in vitro fertilization techniques: a multicentric study // Gynecol. Endocrinol. 2011. V. 27. P. 453–457. doi 10.3109/09513590.2011.579207
5. Clementini E., Palka C., Iezzi I. et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques // Hum. Reprod. 2005. V. 20. P. 437–442. doi 10.1093/hum-rep/deh626
6. Gada Saxena S., Desai K., Shawale L. et al. Chromosomal aberrations in 2000 couples of Indian ethnicity with reproductive failure // Reprod. Biomed. Online. 2012. V. 25. P. 209–218. doi 10.1016/j.rbmo.2012.04.004
7. Hens L., Bonduelle M., Liebaers I. et al. Chromosome aberrations in 500 couples referred for *in vitro* fertilization or related fertility treatment // Hum. Reprod. 1988. V. 3. P. 451–457.
8. Kayed H.F., Mansour R.T., Aboulghar M.A. et al. Screening for chromosomal abnormalities in 2650 infertile couples undergoing ICSI // Reprod. Biomed. Online. 2006. V. 12. P. 359–370.
9. Kumar M., Thatai A., Chapadgaonkar S.S. A retrospective cytogenetic study of chromosomal abnormalities in infertile couples of Italian origin // Pharmacia Lettre. 2017. V. 9. P. 44–56.
10. Marchina E., Imperadori L., Speziani M. et al. Chromosome abnormalities and Y microdeletions in infertile Italian couples referred for assisted reproductive technique // Sex. Dev. 2007. V. 1. P. 347–352. doi 10.1159/000111766
11. Mau U.A., Bäckert I.T., Kaiser P., Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection // Hum. Reprod. 1997. V. 12. P. 930–937.
12. Meschede D., Lemcke B., Exeler J.R. et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection—prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance // Hum. Reprod. 1998. V. 13. P. 576–582.
13. Pauer H.U., Hinney B., Michelmann H.W. et al. Relevance of genetic counselling in couples prior to intracytoplasmic sperm injection // Hum. Reprod. 1997. V. 12. P. 1909–1912.
14. Peschka B., Leygraaf J., Van der Ven K. et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // Hum. Reprod. 1999. V. 14. P. 2257–2263.
15. Riccaboni A., Lalatta F., Caliarì I. et al. Genetic screening in 2710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests // Fertil. Steril. 2008. V. 89. P. 800–808. doi 10.1016/j.fertnstert.2007.04.032
16. Rosenbusch B. Somatic chromosomal abnormalities in couples undergoing infertility treatment by intracytoplasmic sperm injection // J. Genet. 2010. V. 89. P. 105–108.
17. Scholtes M.C.W., Behrend C., Dietzel-Dahmen J. et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rate // Fertil. Steril. 1998. V. 70. P. 933–937.
18. Testart J., Gautier E., Brani C. et al. Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural chromosome abnormalities // Hum. Reprod. 1996. V. 11. P. 2609–2612.
19. Tiboni G.M., Verna I., Giampietro F. et al. Cytogenetic findings and reproductive outcome of infertile couples referred to an assisted reproduction program // Gynecol. Endocrinol. 2011. V. 27. P. 669–674. doi 10.3109/09513590.2010.533799
20. Al-Hussain M., Al-Nuaim L., Abu Talib Z., Zaki O.K. Cytogenetic study in cases with recurrent abortion in Saudi Arabia // Ann. Saudi Med. 2000. V. 20. P. 233–236.
21. Bourrouillou G., Colombies P., Dastugue N. Chromosome studies in 2136 couples with spontaneous abortions // Hum. Genet. 1986. V. 74. P. 399–401.
22. Cantú J.M., Hernández A., Jiménez-Sáinz M. et al. Chromosome aberrations in 334 individuals with vari-

- ous types of abortion (including 144 couples) // *Rev. Invest. Clin. (Mex.)*. 1985. V. 37. P. 131–134.
23. *Castle D., Bernstein R.* Cytogenetic analysis of 688 couples experiencing multiple spontaneous abortions // *Am. J. Med. Genet.* 1988. V. 29. P. 549–556. doi 10.1002/ajmg.1320290312
 24. *Celep F., Karaguzel A., Ozeren M., Bozkaya H.* The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 2006. V. 127. P. 106–109. doi 10.1016/j.ejogrb.2005.12.019
 25. *De la Fuente-Cortés B.E., Cerda-Flores R.M., Dávila-Rodríguez M.I. et al.* Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico // *Reprod. Biomed. Online*. 2009. V. 18. P. 543–548.
 26. *Dubey S., Chowdhury M.R., Prahlad B. et al.* Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions – an experience of 742 couples (1484 cases) // *Indian J. Hum. Genet.* 2005. V. 11. P. 94–98.
 27. *Dutta U.R., Rajitha P., Pidugu V.K., Dalal A.B.* Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: report and review // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011. V. 28. P. 145–149. doi 10.1007/s10815-010-9492-6
 28. *FitzSimmons J., Wapner R.J., Jackson L.G.* Repeated pregnancy loss // *Am J. Med. Genet.* 1983. V. 16. P. 7–13. doi 10.1002/ajmg.1320160103
 29. *Fortuny A., Carrio A., Soler A. et al.* Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers // *Fertil. Steril.* 1988. V. 49. P. 774–779.
 30. *Fryns J.P., Kleczkowska A., Kubien E. et al.* Cytogenetic survey in couples with recurrent fetal wastage // *Hum. Genet.* 1984. V. 65. P. 336–354.
 31. *Fryns J.P., Van Buggenhout G.* Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998. V. 81. P. 171–176. doi 10.1016/S0301-2115(98)00185-7
 32. *Ghazaey S., Keify F., Mirzaei F. et al.* Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern Iran // *Int. J. Fertil. Steril.* 2015. V. 9. P. 47–54. doi 10.22074/ijfs.2015.4208
 33. *Goddijn M., Joosten J.H.K., Kneg A.C. et al.* Clinical relevance of diagnosis structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage // *Hum. Reprod.* 2004. V. 19. P. 1013–1017. doi 10.1093/humrep/deh172
 34. *Husslein P., Huber J., Wagenbichler P., Schnedl W.* Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions // *Fertil. Steril.* 1982. V. 37. P. 379–383.
 35. *Ioan D.M., Dumitriu L., Mușeșeanu P. et al.* Cytogenetic investigation in 300 couples with recurrent fetal wastage // *Endocrinologie*. 1987. V. 25. P. 145–148.
 36. *Karaman A., Ulug P.* Cytogenetic analysis of couples with recurrent miscarriages: a series of 316 cases // *New. J. Med.* 2013. V. 30. P. 30–32.
 37. *Kochhar P.K., Ghosh P.* Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2013. V. 39. P. 113–120. doi 10.1111/j.1447-0756.2012.01905.x
 38. *Lippman-Hand A., Vekemans M.* Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: are males and females equally likely to be carriers? // *Hum. Genet.* 1983. V. 63. P. 252–257.
 39. *Meza-Espinoza J.P., Anguiano L.O., Rivera H.* Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. V. 66. № 25. P. 237–240.
 40. *Nazmy N.A.* Cytogenetic studies of couples with reproductive failure in Alexandria, Egypt // *J. Egypt Public Health. Assoc.* 2008. V. 83. P. 255–271. doi 10.1159/000147170
 41. *Ocak Z., Özlö T., Ozyurt O.* Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias // *Afr. Health Sci.* 2013. V. 13. P. 447–452. doi 10.4314/ahs.v13i2.35
 42. *Osztovcics M.K., Tóth S.P., Wessely J.A.* Cytogenetic investigations in 418 couples with recurrent fetal wastage // *Ann. Génét.* 1982. V. 25. P. 232–236.
 43. *Portnoi M.-F., Joye N., Den Akker J.V. et al.* Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion // *Obstet. Gynecol.* 1988. V. 72. P. 31–34.
 44. *Schwartz S., Palmer C.G.* Chromosomal findings in 164 couples with repeated spontaneous abortions: with special consideration to prior reproductive history // *Hum. Genet.* 1983. V. 63. P. 28–34.
 45. *Sheth F.J., Liehr T., Kumari P. et al.* Chromosomal abnormalities in couples with repeated fetal loss: An Indian retrospective study // *Indian J. Hum. Genet.* 2013. V. 19. P. 415–422. doi 10.4103/0971-6866.124369
 46. *Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T.* Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement // *J. Hum. Genet.* 2008. V. 53. P. 622–628. doi 10.1007/s10038-008-0290-2
 47. *Tsenghi C., Metaxotou C., Kalpini-Mavrou A. et al.* Parental chromosome translocations and fetal loss // *Obstet. Gynecol.* 1981. V. 58. P. 456–458.
 48. *Tunc E., Tanriverdi N., Demirhan O. et al.* Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions // *Reprod. Biomed. Online*. 2016. V. 32. P. 414–419. doi 10.1016/j.rbmo.2016.01.006
 49. *Turleau C., Chavin-Colin F., de Grouchy J.* Cytogenetic investigation in 413 couples with spontaneous abortions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1979. V. 9. P. 65–74.
 50. *Valkova G.* The reproductive risk for carriers of balanced chromosome aberrations // *Genet. Breed. (Sofia)*. 1986. V. 19. P. 205–2011.
 51. *Åbyholm T., Stray-Pedersen S.* Hypospermiogenesis and chromosomal aberrations. A clinical study of azoospermic and oligozoospermic men with normal and abnormal chromosomes // *Int. J. Androl.* 1981. V. 4. P. 546–558.
 52. *Alhalabi M., Kenj M., Monem F. et al.* High prevalence of genetic abnormalities in Middle Eastern patients with idiopathic non-obstructive azoospermia // *J. As-*

- sist. *Reprod. Genet.* 2013. V. 30. P. 799–805. doi 10.1007/s10815-013-9995-z
53. *Amouri A., Hamami W., Kilani O.* Chromosomal evaluation in a group of Tunisian patients with non-obstructive azoospermia and severe oligospermia and severe oligospermia attending a Tunisian cytogenetic department // *C.R. Biologies.* 2014. V. 337. P. 223–228. doi 10.1016/j.crvi.2014.02.006
 54. *Antonelli A., Gandini L., Petrinelli P. et al.* Chromosomal alterations and male infertility // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. V. 23. P. 677–683.
 55. *Bertini V., Simi P., Valetto A.* Cytogenetic study of 435 subfertile men: incidence and clinical features // *J. Reprod. Med.* 2006. V. 51. P. 15–20.
 56. *Bor P., Hindkjær J., Kølvaas S., Ingerslev H.J.* Y-chromosome microdeletions and cytogenetic findings in unselected ICSI candidates at a Danish fertility clinic // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2002. V. 19. P. 224–231. doi 10.1023/A:1015358802577
 57. *Bourrouillou G., Mansat A., Calvas P. et al.* Chromosome anomalies and male infertility. A study of 1444 subjects // *Bull. Assoc. Anat. (Nancy).* 1987. V. 71. № 215. P. 29–31.
 58. *Cavkaytar S., Batioglu S., Gunel M. et al.* Genetic evaluation of severe male factor infertility in Turkey: A cross-sectional study // *Hum. Fertil.* 2012. V. 15. P. 100–106. doi 10.3109/14647273.2012.685923
 59. *Cortés-Gutiérrez E.A., Cerda-Flores R.M., Dávila-Rodríguez M.T. et al.* Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican infertile men // *Arch. Androl.* 2004. V. 50. P. 261–265. doi 10.1080/01485010490448750
 60. *Dul E.C., van Echten-Arends J., Groen H. et al.* Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcome // *Hum. Reprod.* 2012. V. 27. P. 2850–2856. doi 10.1093/humrep/des222
 61. *Elfateh F., Wang R., Zhang Z. et al.* Influence of genetic abnormalities on semen quality and male fertility // *Iran J. Reprod. Med.* 2014. V. 12. P. 95–102.
 62. *Elghezal H., Hidar S., Braham R. et al.* Prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2006. V. 86. P. 1792–1795.
 63. *Faed M.J., Robertson J., Lamont M.A. et al.* A cytogenetic survey of men being investigated for infertility // *J. Reprod. Fertil.* 1979. V. 56. P. 209–216.
 64. *Foresta C., Garolla A., Bartoloni L. et al.* Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 152–156. doi 10.1210/jc.2004-1469
 65. *Frouzandeh M., Saeideh S., Sanas M.* Chromosomal abnormalities in infertile men referred to Iran Transfusion Organization Research Center // *J. Reprod. Infertil.* 2010. V. 11. P. 175–178.
 66. *Fu L., Xiang D.-K., Ding X.-P. et al.* Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. V. 29. P. 521–527. doi 10.1007/s10815-012-9741-y
 67. *Gekas J., Thepot F., Turleau C. et al.* Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men // *Hum. Reprod.* 2001. V. 16. P. 82–90.
 68. *Hofherr S.E., Wiktor A.E., Kipp B.R. et al.* Clinical diagnostic testing for the cytogenetic and molecular causes of male infertility: the Mayo Clinic experience // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011. V. 28. P. 1091–1098. doi 10.1007/s1015-011-9633-6
 69. *Kumar R., Tanwar M., Ammimi A.C. et al.* Robertsonian translocations and their role in pathogenesis of recurrent in vitro fertilization failure // *Med. Sci. Monit.* 2008. V. 14. P. C.R.617–620.
 70. *Matsuda T., Horii Y., Ogura K. et al.* Chromosomal survey of 1001 subfertile males: incidence and clinical features of males with chromosomal anomalies // *Acta Urol. Jap.* 1992. V. 38. P. 803–809.
 71. *Mičić M., Mičić S., Diklić V.* Chromosomal constitution of infertile men // *Clin. Genet.* 1984. V. 25. P. 33–36. doi 10.1111/j.1399-0004.1984.tb00459.x
 72. *Mierla D., Jordan D., Stoian V.* Chromosomal abnormality in men with impaired spermatogenesis // *Int. J. Fertil. Steril.* 2014. V. 8. P. 35–42.
 73. *Mohammed F., Al-Yatama F., Al-Bader M.* Primary male infertility in Kuwait: a cytogenetic and molecular study of 289 infertile Kuwait patients // *Andrologia.* 2007. V. 39. P. 87–92. doi 10.1111/j.1439-0272.2007.00769.x
 74. *Naasse Y., Charout H.El., Houate B.* Chromosome abnormalities and Y chromosome microdeletions in infertile men from Morocco // *BMC Urol.* 2015. V. 15. P. 95. doi 10.1186/s12894-015-0089-3
 75. *Nakamura Y., Kitamura M., Nishimura K.* Chromosomal variants among 1790 infertile men // *Int. J. Urol.* 2001. V. 8. P. 49–52. doi 10.1046/j.1442-2042.2001.00242.x
 76. *Ng P.P., Tang M.H., Lau E.T.* Chromosomal anomalies among Chinese infertile men in Hong Kong // *Hong Kong Med. J.* 2009. V. 15. P. 31–38.
 77. *Ocak Z., Üyeliörk U., Dinçer M.M.* Clinical and prognostic importance of chromosomal abnormalities, Y chromosome microdeletions, and *CFTR* gene mutations in individuals with azoospermia or severe oligospermia // *Turk. J. Med. Sci.* 2014. V. 44. P. 347–351. doi 10.3906/sag-1301-67
 78. *Olesen I.A., Andersson A.-M., Aksglaede L.* Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1213 men evaluated for infertility // *Fertil. Steril.* 2017. V. 107. P. 74–82. e7. doi 10.1016/j.fertnstert.2016.09.015
 79. *Pandiyan N., Jequer A.M.* Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men // *Hum. Reprod.* 1996. V. 11. P. 2604–2608.
 80. *Rao K., Babu K.A., Kanakavalli M.K. et al.* Prevalence of chromosomal defects in azoospermic and oligoastheno-teratozoospermic infertility clinic // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. V. 10. P. 467–472.

81. *Retief A.E., Van Zyl J.A. et al.* Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml // *Hum. Genet.* 1984. V. 66. P. 162–164.
82. *Salahshourifar I., Gilani M.A.S., sadat Masoudi N., Gourabi H.* Chromosomal abnormalities in Iranian infertile males who are candidates for assisted reproductive techniques // *Iranian J. Fertil. Steril.* 2007. V. 1. P. 75–79.
83. *Tuerlings J.H.A.M., de France H.F., Hamers A. et al.* Chromosome studies in 1792 males prior to intra-cytoplasmic sperm injection: the Dutch experience // *Eur. J. Hum. Genet.* 1998. V. 6. P. 194–200. doi 10.1038/sj.ejhg.5200193
84. *Wang R.-X., Fu C., Yang Y.-P. et al.* Male infertility in China: Laboratory findings for AZF microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile men from Northeastern China // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010. V. 27. P. 391–396. doi 10.1007/s10815-010-9420-9
85. *Yatsenko A.N., Yatsenko S.A., Weedin J.W.* Comprehensive 5-year study of cytogenetic aberrations in 668 infertile men // *J. Urol.* 2010. V. 183. P. 1636–1642.
86. *Yoshida A., Miura K., Shirai M.* Cytogenetic survey of 1007 infertile males // *Urol. Int.* 1997. V. 58. P. 166–176.
87. *De Almeida J.C.C., Llerena J.C., Jr., Gomes D.M.* Ring 13 in an adult male with a 13;13 translocation mother // *Ann. Genet.* 1983. V. 26. P. 112–115.
88. *Begleiter M.L., Cox G.F., Pasztor L.M.* Post-zygotic origin of a biparental 13;13 Robertsonian translocation in the mother of a fetus with trisomy 13 // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 67. Suppl. 4. P. 638.
89. *Brash I.M., Smith D.R.* Absence of silver bands in human Robertsonian translocation chromosomes // *Cytogenet. Cell. Genet.* 1979. V. 24. P. 122–125. doi 10.1159/000131365
90. *Daniel A., Hook E.B., Wulf G.* Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories // *Am. J. Med. Genet.* 1989. V. 33. P. 14–53. doi 10.1002/ajmg.1320330105
91. *Faraj Pour A., Azimi C., Khaleghian M.* Recurrent spontaneous abortions due to a homologous Robertsonian translocation (13q13q) // *Eur. J. Hum. Genet.* 2009. V. 17. Suppl. 2. P. 101.
92. *Козлова С.И., Коробова Л.И., Цветкова Т.Г., Кулиева Л.М.* Генетическое консультирование при циклопии // *Акушер. гинекол.* 1976. Т. 12. С. 45–51.
93. *Лазюк Г.И., Лурье И.В., Гуревич Д.Б. и др.* Случай гомологичной робертсоновской транслокации между хромосомами 13 – t(13;13)(p11;q11) у матери троих детей с синдромом Патау // *Регистр хромосомных болезней человека. М.: Ин-т мед. генетики, 1984. 138 с.*
94. *Niebuhr E.* Dicentric and monocentric Robertsonian translocations in man // *Humangenetik.* 1972. V. 16. P. 217–226.
95. *Parslow M.I., Gardner R.J.M., Veale A.M.O.* Giemsa banding in the t(13q13q) carrier mother of translocation trisomy 13 abortus // *Humangenetik.* 1973. V. 18. P. 183–184.
96. *Romain D.R., Columbano-Green L., Sullivan J. et al.* Cd banding in a homologous Robertsonian 13;13 translocation // *J. Med. Genet.* 1982. V. 19. P. 306–309. doi 10.1136/jmg.19.4.306
97. *Slater H., Shaw J.H., Dawson G. et al.* Maternal uniparental disomy of chromosome 13 in a phenotypically normal child // *J. Med. Genet.* 1994. V. 31. P. 644–646. doi 10.1136/jmg.31.8.644
98. *Stallard R., Krueger S., James R.S., Schwartz S.* Uniparental disomy 13 in a normal female due to transmission of maternal t(13q13q) // *Am. J. Med. Genet.* 1995. V. 57. P. 14–18. doi 10.1002/ajmg.1320570105
99. *Borgaonkar D.S.* Repository of Human Chromosomal Variants and Anomalies. 13th ed. Delaware: Med. Center Delaware, 1990. P. 352.
100. *Veld P.A., Weber R.F., Los F.J. et al.* Two cases of Robertsonian translocations in oligospermic males and their consequences for pregnancies induced by intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* 1997. V. 12. P. 1642–1644.
101. *Zanganeh M., Voghouie S., Karimi-Nejad A. et al.* An interesting case of mosaic tetrasomy, trisomy, disomy and monosomy of chromosome 13 // *Eur. J. Hum. Genet.* 2001. V. 8. Suppl. P. 0226.
102. *Zankl H., Hahman S.* Cytogenetic examination of the NOR activity in a proband with 13/13 translocation and in her relatives // *Hum. Genet.* 1978. V. 43. P. 275–279.
103. *Chen C.-P., Chern S.-R., Wu C.-H. et al.* Detection of balanced homologous acrocentric rearrangement reat(14q14q) and low-grade X-chromosome mosaicism in a couple with related pregnancy loss // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2010. V. 42. P. 239–242.
104. *Cinar C., Beyazyurek C., Ekmekci CG. et al.* Sperm fluorescence *in situ* hybridization analysis reveals normal sperm cells for 14;14 homologous male Robertsonian translocation carrier // *Fertil. Steril.* 2011. V. 95. P. e285–289. doi 10.1016/j.fertnstert.2010.05.033
105. *Gracias-Espinal R., Roberts S.H., Duckett D.P., Lawrence K.M.* Recurrent spontaneous abortions due to a homologous Robertsonian translocation (14q14q) // *J. Med. Genet.* 1982. V. 19. P. 465–467. doi 10.1136/jmg.19.6.465
106. *Hulten M., Lindsten J.* The behavior of structural aberrations at male meiosis // *Human Population Cytogenetics / Eds Jacobs P.A., Price W., Law P. Edinburgh: Edinburgh Univ. Press, 1970. P. 23–61.*
107. *Maeda T., Ohno M., Takada M. et al.* Postzygotic D/D translocation homozygosity associated with recurrent abortion // *Am. J. Med. Genet.* 1983. V. 15. P. 389–392. doi 10.1002/ajmg.1320150304
108. *Papenhausen P.R., Mueller O.T., Johnson V.P. et al.* Uniparental isodisomy of chromosome 14 in two cases: an abnormal child and a normal adult // *Am. J. Med. Genet.* 1995. V. 59. P. 271–275. doi 10.1002/ajmg.1320590302
109. *Pentao L., Lewis R.A., Ledbetter D.H. et al.* Maternal uniparental disomy of chromosome 14: association with autosomal recessive rod monochromacy // *Am. J. Hum. Genet.* 1992. V. 50. P. 690–699.

110. Schmid W. Cytogenetic results in 96 couples with repeated abortions // Clin. Genet. 1980. V. 17. P. 85.
111. Шандлоренко С.К., Пантова И.Г., Шушвал О.Н. Цитогенетические исследования при медико-генетическом консультировании семей с отягощенным акушерским анамнезом // Всесоюз. симпозиум. Актуальные вопросы профилактики наследственных болезней. Вильнюс, 1986. С. 132–133.
112. Zhou H.G., Kang X.Z., Zhang Q.Q. Homologous 14q14q Robertsonian translocation in man // Chin. Med. J. 1983. V. 96. P. 625–633.
113. Bartsch-Sandhoff M. Fusion of homologous chromosomes (15q15q) as cause of recurrent abortion // Lancet. 1977. № 18010. P. 551. doi 10.1016/S0140-6736(77)91418-0
114. Biricik A., Guney I., Berkil H. et al. A male (15;15) Robertsonian translocation case with 11 previous consecutive recurrent spontaneous abortions // Marmara Med. J. 2004. V. 17. P. 35–38.
115. Geraedts J.P., Klasen E.C. Chromosome studies and α 1-antitrypsin phenotypes in recurrent abortions // Clin. Genet. 1980. V. 176. P. 68.
116. Гильнич Н.А., Изотова Т.А., Князева Г.П. и др. Цитогенетические нарушения и хромосомный полиморфизм при нарушении репродуктивной функции // II (IV) Российский съезд мед. генетиков, Курск 17–19 мая 2000 г. Курск 2000. С. 118–119.
117. Giovanni N., Serra A., Campana M., Tedeschi B. Reproductive risks for translocation carriers: Cytogenetic study and analysis of pregnancy outcome in 58 families // Am. J. Med. Genet. 1983. V. 16. P. 535–561. doi 10.1002/ajmg.1320160412
118. Kolgeci S., Kolgeci J., Azemi M. et al. Reproductive risk of the silent carrier of Robertsonian translocation // Med. Arch. 2013. V. 67. P. 56–59. doi 10.5455/med-arh.2013.67.56-59
119. Lipson M.H., Breg W.R. Non-karyotyping evidence for mosaicism in 15;15 translocation: implications for genetic counseling and patient management // Am. J. Hum. Genet. 1978. V. 30. Suppl. 6. P. 58A.
120. Lucas M. Translocation between both members of chromosome pair number 15 causing recurrent abortions // Ann. Hum. Genet. 1969. V. 32. P. 347–352.
121. Neri G., Ricchi R., Pelino A. et al. A boy with ring chromosome 15 derived from a t(15q;15q) Robertsonian translocation in the mother: Cytogenetic and biochemical findings // Am. J. Med. Genet. 1983. V. 14. P. 307–314. doi 10.1002/ajmg.1320140211
122. Robinson W.P., Bernasconi F., Basaran S. et al. A somatic origin of homologous Robertsonian translocations and isochromosomes // Am. J. Hum. Genet. 1994. V. 54. P. 290–302.
123. Yoshida M.C., Nomoto N., Sasaki M. Quinacrine fluorescence patterns in somatic chromosomes of a t(15q15q) carrier // Humangenetik. 1972. V. 15. P. 66–70.
124. Zizka J., Balicek P., Finkova A. Translocation D/D involving two homologous chromosomes of the pair 15 // Hum. Genet. 1977. V. 36. P. 123–125.
125. Blouin J.-L., Avramopoulos D., Pangalos C., Antonarakis S.E. Normal phenotype with paternal uniparental disomy for chromosome 21 // Am. J. Hum. Genet. 1993. V. 53. P. 1074–1078.
126. Blouin J.-L., Binkert F., Antonarakis S.E. Biparental inheritance of chromosome 21 polymorphic markers indicate that some Robertsonian translocations t(21;21) occur postzygotically // Am. J. Med. Genet. 1994. V. 49. P. 363–368. doi 10.1002/ajmg.1320490333
127. Creau-Goldberg N., Gegaine A., Delabar J.M. et al. Maternal origin of a *de novo* balanced t(21q21q) identified by ets-2 polymorphism // Hum. Genet. 1987. V. 76. P. 396–398.
128. Furbetta M., Falorni A., Antignain P., Cao A. Sibship (21q21q) translocation Down's syndrome with maternal transmission // J. Med. Genet. 1973. V. 10. P. 371–375.
129. Kovacova E., Cisarik F. 21/21 carrier as the result of unexpected segregation of Robertsonian translocation 14/21 // Eur. J. Hum. Genet. 2001. V. 9. Suppl. 1. P. 144.
130. Lukas M., Wallace I., Hirschorn K. Recurrent abortions and chromosome abnormalities // J. Obstet. Gynaecol. 1972. V. 79. P. 1119–1127.
131. Neumann T.E., Bogdanova N., Exeler J.R. et al. Confirmed Robertsonian t(21;21) in a mother of two healthy boys with normal karyotype (46,XY) // Ann. Genet. 2003. V. 46. Suppl. 2–3. P. 201.
132. Sudha T., Gopinath P.M. Homologous Robertsonian translocation (21q21q) and abortions // Hum. Genet. 1990. V. 85. P. 253–255.
133. Uehara S., Takabayashi T., Okamura K., Yajima A. The outcome of pregnancy and prenatal chromosomal diagnosis of fetuses in couples including a translocation carrier // Prenat. Diagn. 1992. V. 12. P. 1009–1018. doi 10.1002/pd.1970121206
134. Chopade D.K., Harde H., Ugale P., Chopade S. Unexpected inheritance of a balanced homologous translocation t(22q;22q) from father to a phenotypically normal daughter // Indian J. Hum. Genet. 2014. V. 20. P. 85–89.
135. Farah L.M.S., de Nazareth H.R., Doenikoff M., Delascio D. Balanced homologous translocation t(22q22q) in a phenotypically normal woman with repeated spontaneous abortions // Humangenetik. 1975. V. 28. P. 357–360.
136. Kirkelis V.G.H.J., Hustinx T.W.J., Scheres J.M.J.C. Habitual abortion and translocation (22q;22q): unexpected transmission from a mother to her phenotypically normal daughter // Clin. Genet. 1980. V. 18. P. 456–461. doi 10.1111/j.1399-0004.1980.tb01794.x
137. Laurent C., Papathanassiou Z., Haour P., Cognat M. Mitotic and meiotic studies on 70 cases of male sterility // Andrologie. 1973. V. 5. P. 193–200.
138. Lewis B.V., Ridler M.A.C. Recurrent abortion associated with a balanced 22;22 translocation, or isochromosome 22q in a monozygous twin // Hum. Genet. 1977. V. 37. P. 81–85.
139. Maeda T., Ohno M., Shimada N. et al. A 22/22 translocation carrier with recurrent abortions demonstrated

- by a Giemsa banding technique // *Hum. Genet.* 1976. V. 31. P. 243–245.
140. *Mameli M., Cardia S., Milia A., Seabright M.* A further case of a 22;22 Robertsonian translocation associated with recurrent abortions // *Hum. Genet.* 1978. V. 41. P. 359–361.
 141. *Miny P., Koppers B., Bogdanova N. et al.* Paternal uniparental disomy 22 // *Med. Genet.* 1995. V. 7. P. 216.
 142. *Multani A.S., Radhakrishna U., Sheth F.J. et al.* Translocation t(22;22)(p11.1;q11.1) and NOR studies in a female with a history of repeated fetal loss // *Ann. Genet.* 1992. V. 35. P. 105–109.
 143. *Palmer C.G., Schwartz S., Hodes M.E.* Transmission of a balanced homologous t(22q;22q) translocation from mother to normal daughter // *Clin. Genet.* 1980. V. 17. P. 418–422. doi 10.1111/j.1399-0004.1980.tb00173.x
 144. *Пантова И.Г., Чен Т.П.* Случай сбалансированной транслокации между хромосомами 22 // *Совр. пробл. в клинич. цитогенетике: Сб. научн. трудов, М.: Ин-т мед. генетики РАМН, 1991. С. 82.*
 145. *Schinzel A.A., Basaran S., Bernasconi F. et al.* Maternal uniparental disomy 22 has no impact on the phenotype // *Am. J. Hum. Genet.* 1994. V. 54. P. 21–24.
 146. *Schwinger E.* Translocation 22/22? // *Lancet* 1973. V. 2. P. 854–855. doi 10.1016/S0140-6736(73)90908-2
 147. *Temperani P., Forabosko A.* Recurrent abortion associated with rob(22/22) in a male carrier // *Clin. Genet.* 1980. V. 17. P. 90.
 148. *Van Erp F.* Offspring of a male 45,XY,der(22;22)(q10;q10) carrier // *Eur. J. Hum. Genet.* 2016. V. 24. Suppl. 1. P. 58.
 149. *Zhao W.-W., Wu M., Chen F. et al.* Robertsonian translocations: An overview of 872 Robertsonian translocations identified in a diagnostic laboratory in China // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0122647. doi 10.1371/journal.pone.0122647
 150. *Kovaleva N.V.* Sex-specific chromosome instability in early human development // *Am. J. Med. Genet.* 2005. V. 136A. P. 401–413. doi 10.1002/ajmg.a.30815
 151. *Harrison J.C., Schwab C.* Constitutional abnormalities of chromosome 21 predispose to IAMP21-acute lymphoblastic leukaemia // *Eur. J. Med. Genet.* 2016. V. 59. P. 162–165. doi 10.1016/j.ejmg.2016.01.006
 152. *Dallapiccola B., Bianco I., Brinchi V. et al.* t(21q;21q/r(t(21q;21q)))mosaic in two unrelated patients with mild stigmata of Down syndrome // *Ann. Genet.* 1982. V. 25. P. 56–58.
 153. *Stetten G., Tuck-Miller C., Blakemore K.J. et al.* Evidence for involvement of a Robertsonian translocation 13 chromosome in formation of a ring chromosome 13 // *Mol. Biol. Med.* 1990. V. 7. P. 479–484.
 154. *Adam L.R., Kashork C.D., Van den Veyver I.B. et al.* Ring chromosome 15: discordant karyotypes in amniotic fluid, placenta and cord // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. Suppl. P. A126.
 155. *Fujimoto A., Lin M.S., Korula S.R., Wilson M.G.* Trisomy 14 mosaicism with t(14;15)(q11;p11) in offspring of a balanced translocation carrier mother // *Am. J. Med. Genet.* 1985. V. 22. P. 333–342. doi 10.1002/ajmg.1320220217
 156. *McFadden D.E., Dill F., Kalousek D.K.* Fission in 1q isochromosome // *Am. J. Hum. Genet.* V. 39. Suppl. 3. P. A133.
 157. *Fryns J.P., Kleczkowska A., Limbos C. et al.* Centric fission of chromosome 7 with 47,XX,del(7)(pter->cen::q21->qter)+cen fr karyotype in a mother and proximal 7q deletion in two malformed newborns // *Ann. Genet.* 1985. V. 28. P. 248–250.
 158. *Del Porto G., Di Fusco C., Baldi M. et al.* Familial centric fission of chromosome 4 // *J. Med. Genet.* 1984. V. 21. P. 388–391.
 159. *Kovaleva N.V.* Nonmosaic balanced homologous translocations of major clinical significance: some may be mosaic // *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2007. V. 143. P. 2843–2850. doi 10.1002/ajmg.a.31745
 160. *Hsiang Y.H., Berkovitz G.D., Bland G.L. et al.* Gonadal function in patients with Down syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1987. V. 27. P. 449–458.
 161. *Kim S.T., Cha Y.B., Park J.M., Gye M.C.* Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after cytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient in mosaic Down syndrome // *Fertil. Steril.* 2001. V. 75. P. 445–447. doi 10.1016/S0015-0282(00)01698-8
 162. *Aghajanova L., Popwell J.M., Chetkowski R.J., Hershdon C.N.* Birth of a healthy child after preimplantation genetic screening of embryos from sperm of a man with non-mosaic Down syndrome // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. V. 32. P. 1409–1413. doi 10.1007/s10815-015-0525-z

Homologous Robertsonian Translocations: Spectrum, Sex Ratios, and Reproductive Risks

N. V. Kovaleva*

Academy of Molecular Medicine, St. Petersburg, 191144 Russia

*e-mail: kovalevanv2007@yandex.ru

Robertsonian translocations/isochromosomes formed by homologous acrocentric chromosomes are rare, therefore their epidemiology is practically not investigated. This study, based on the analysis of published data including systematic studies of patients with reproductive disorders and individual reports on carriers of homologous translocation (HT), was conducted to determine the major epidemiological characteristics of HT.

10-fold differences were found between couples with infertility and couples with miscarriages, both in the frequency of HT carriers (0.03 and 0.45‰, correspondingly) and in their proportion of the total number of robertsonian translocation carriers (0.9 and 9%, correspondingly), $p < 0.005$. In patients with an apparent male infertility factor, these rates are 0.21‰ and 3%. In the group of males from couples with miscarriages (although about half of them are partners of women with female factor of reproductive disorder), rates of 0.36‰ and 10.5% are observed, $p < 0.05$. Among all HT carriers, those with HT of chromosomes 13 and 22 are found more often. For carriers of HT of chromosomes 13, 14, 15 and 21, female predominance is typical with the average sex ratio (SR) of 0.36 (22♂/ 61♀). Among the carriers of chromosome 22 HT, there was no female predominance, SR = 1.18 (13♂/11♀), the difference with other acrocentrics is statistically significant, $p < 0.005$. Analysis of reports on individual cases showed that out of 22 male HT carriers, only two were tested for infertility. One of them had a cell line with unbalanced HT, and for the other patient, the researchers found no reason to link the impairment of spermatogenesis with the presence of HT. Thus, in the majority of male HT carriers, spermatogenesis is not impaired. It is suggested that the disturbance of spermatogenesis in a part of them is due to gonadal mosaicism for translocation trisomy resulted from incomplete correction of the original translocation trisomy. There are some published reports on healthy offspring inherited a parental balanced HT and on offspring with normal karyotypes born to apparently non mosaic HT carriers. Hence, it is possible to consider a chance of having healthy offspring for HT carriers not zero, therefore references to the algorithms for the patients' comprehensive examination and appropriate counseling are given.

Keywords: Homologous Robertsonian translocations/isochromosomes, nonhomologous Robertsonian translocations, infertility, miscarriage, uniparental disomy, mosaicism, sex ratio.