

Статья поступила в редакцию 17.01.2017 г.

**Волков А.Н., Рытенкова О.И., Лысенко Д.И., Луговой К.А.**  
*Кемеровский государственный университет,  
 Кемеровский государственный медицинский университет,  
 Кемеровская областная клиническая больница,  
 Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,  
 г. Кемерово*

## ЦИТОГЕНЕТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН

Хромосомные аномалии являются распространенной причиной мужского бесплодия. Цитогенетические методы исследования в сочетании с современными вспомогательными репродуктивными технологиями могут в ряде случаев существенно повысить репродуктивный статус мужчин с нарушениями фертильности, а также снизить риск рождения детей с аномальным кариотипом. Рассматриваются различные типы хромосомных нарушений, ассоциированные с мужским бесплодием, обсуждаются их клинические проявления и возможные механизмы влияния на репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** цитогенетическое исследование; хромосомные нарушения; мужское бесплодие.

**Volkov A.N., Rytenkova O.I., Lysenko D.I., Lugovoy K.A.**  
*Kemerovo State University,  
 Kemerovo State Medical University,  
 Kemerovo Regional Clinical Hospital,  
 L.A. Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo*

### CYTOGENETICS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN MEN

Chromosomal abnormalities are a common cause of male infertility. Cytogenetic methods in combination with modern assisted reproductive technologies may, in some cases, significantly improve the reproductive status of men with impaired fertility, as well as reduce the risk of having children with an abnormal karyotype. Different types of chromosomal abnormalities associated with male infertility are considered, clinical manifestations and possible mechanisms of influence on reproductive function are discussed.

**Key words:** cytogenetic study; chromosomal abnormalities; male infertility.

Геномные и хромосомные мутации затрагивают целые хромосомы или значительные по размеру участки ДНК и могут быть идентифицированы современными цитогенетическими методами, в то время как более мелкие изменения ДНК на генном уровне требуют для диагностики молекулярно-

генетических подходов. Цитогенетические исследования нашли широкое применение в медицинской практике при выяснении причин ухудшения здоровья человека, в том числе в части снижения его репродуктивных возможностей [4, 7].

Данные ряда независимых клинических наблюдений, охватывающих в общей сложности почти 10 тысяч бесплодных мужчин, показали, что частота хромосомных нарушений в этой когорте достигает 5,8 %. В объединенной выборке из 94465 новорожденных мальчиков, обследованных в то же время, этот показатель составил лишь 0,38 %. Аномалии половых хромосом встречались в первой группе в 4,2 % слу-

#### Корреспонденцию адресовать:

ВОЛКОВ Алексей Николаевич,  
 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,  
 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.  
 Тел.: +7-905-949-32-85.  
 E-mail: volkov\_alex@rambler.ru

чаев, а во второй — лишь у 0,14 % обследуемых. Частота мутаций, связанных с аутосомами, составляла в двух выборках 1,5 % и 0,25 %, соответственно [14].

Это и аналогичные исследования однозначно указали на прямую связь между хромосомными нарушениями и снижением репродуктивного статуса мужчин. Не случайно, цитогенетический анализ включен как в отечественные, так и зарубежные стандарты медицинской помощи при бесплодии [10, 15]. Цитогенетическое исследование, прежде всего, позволяет установить возможные причины бесплодия. При выявлении хромосомных аномалий оцениваются шансы пациента на репродуктивные успехи. В некоторых случаях возможно использование вспомогательных репродуктивных технологий [11, 14].

### ЧИСЛЕННЫЕ АНОМАЛИИ ХРОМОСОМ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Численные аномалии половых хромосом, в отличие от аутосом, обычно не связаны с тяжелыми и несовместимыми с жизнью пороками развития. Поэтому такие анеуплоидии преобладают среди всех типов хромосомных aberrаций.

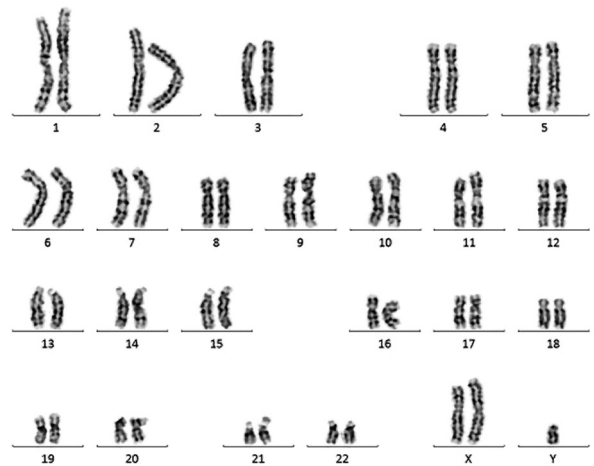
*Синдром Клайнфельтера* (СК) — наиболее частое генетическое заболевание, ассоциированное с бесплодием у мужчин. Оно связано с присутствием в кариотипе большого дополнительной X-хромосомы (кариотип 47,XXY; реже — 48,XXXУ и т.д.) или изохромосомы X (кариотип 47,X,i(X)(q10),Y) [24, 27] (рис. 1).

Распространенность хромосомной аномалии в общей популяции составляет приблизительно 1 : 700 новорожденных мальчиков [5]. По данным Nieschlag (2001), частота мутации среди бесплодных мужчин составляет 2,6 %. При этом в выборке таких мужчин с выраженными нарушениями сперматогенеза, вплоть до отсутствия в якуляте сперматозоидов (азооспермия), частота аномального кариотипа достигает 13,7 % [20].

Очевидно, нарушение сперматогенной функции является весомым аргументом для назначения цитогенетического исследования. Тем более что фенотип пациентов с СК может изменяться от нормального, с адекватными вторичными половыми признаками, до наличия отдельных или многочисленных проявлений андрогенного дефицита. В последнем случае наблюдается гинекомастия, недостаток волос на теле и их распределение по женскому типу, удлинение рук и ног из-за позднего окостенения эпифизов трубчатых костей, остеопороз и пр. [16].

Однако почти все мужчины с СК имеют небольшие твердые семенники, обычно с нарушенной функцией клеток Лейдига. Уровень тестостерона может

**Рисунок 1**  
**Кариотип мужчины с дополнительной**  
**изохромосомой X (47,X,i(X)(q10),Y)**  
**Figure 1**  
**Male karyotype with an extra X isochromosome**  
**(47,X,i(X)(q10),Y)**



быть нормальным или низким, уровень эстрадиола нормальный или повышенный. Часто отмечается повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона в крови [2].

У большинства пациентов с СК выявляется азооспермия. При этом биоптаты яичка больных в 30-50 % случаев содержат небольшое количество сперматозоидов, пригодных для проведения процедуры ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Это дает шанс, по крайней мере некоторым мужчинам с СК, иметь детей [22, 23].

*Полисомия по Y-хромосоме* встречается, главным образом, в виде кариотипа 47,XYУ, варианты с большим числом Y-хромосом редки. Частота носителей мутации оценивается приблизительно в 1 случай на 1000 новорожденных мальчиков. При этом их идентификация затруднительна из-за отсутствия специфических фенотипических черт и клинических симптомов, что осложняет статистический и эпидемиологический анализ синдрома [28].

Мужчины с кариотипом 47,XYУ могут характеризоваться нормальным гаметогенезом и фертильностью. Однако их доля выше среди бесплодных мужчин, чем в общей популяции [8]. Многочисленные исследования позволили выявить среди носителей кариотипа 47,XYУ как мужчин с нормальной сперматогенной тканью и половыми клетками всех стадий созревания, так и пациентов с нарушениями различного характера, вплоть до наличия в извитых каналах только клеток Сертоли [26].

#### Сведения об авторах:

ВОЛКОВ Алексей Николаевич, канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО КемГУ; ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: volkov\_alex@rambler.ru

РЫТЕНКОВА Оксана Ивановна, врач лабораторный генетик, медико-генетическая консультация, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

ЛЫСЕНКО Денис Игоревич, зав. медико-генетической консультацией, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

ЛУГОВОЙ Константин Александрович, врач уролог-андролог, ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой», г. Кемерово, Россия.

Другой возможной причиной репродуктивных проблем у мужчин с кариотипом 47,XYУ является нарушение расхождения хромосом при сперматогенезе и образование анеуплоидных гамет. Для проверки этой гипотезы неоднократно выполнялось цитогенетическое исследование сперматозоидов у носителей аномального кариотипа. Особое внимание уделялось выявлению частоты нерасхождений половых хромосом. В большинстве случаев суммарная доля аномальных гамет с кариотипами 24,XX, 24,XY и 24,YY не превышала 1 % и достоверно не отличалась от контрольных показателей. Лишь у отдельных пациентов эта величина возрастала, достигая 14,36 % [26].

В отличие от предыдущих работ, исследование Gonzalez-Merino и соавторов (2007) было направлено на выявление у мужчин с кариотипом 47,XYУ сперматозоидов, анеуплоидных по хромосомам X, Y, 13, 16, 18, 21 и 22. У двух таких пациентов общая доля анеуплоидных сперматозоидов составила 37,23 % и 37,80 %, тогда как у бесплодных и фертильных мужчин с нормальным кариотипом – 1,07 % и 1,04 %, соответственно [12]. Полученные данные, в числе прочего, указывают на повышенный риск рождения у мужчин с полисомией по Y-хромосоме потомков с анеуплоидными кариотипами. Это является доводом в пользу проведения пренатальной генетической диагностики плодного материала у женщин, беременных от мужчин с полисомией по Y-хромосоме.

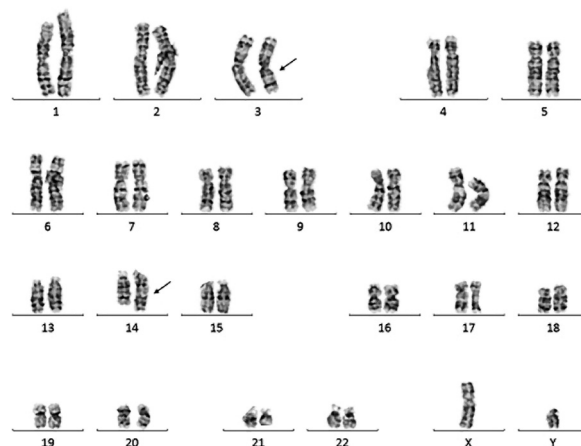
## СТРУКТУРНЫЕ И ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН

Структурные хромосомные аномалии, выявляемые у мужчин с репродуктивными нарушениями, зачастую не имеют фенотипического проявления и не всегда приводят к полному бесплодию. В некоторых случаях, как в ситуации со сбалансированными перестройками, повышается вероятность формирования у потомства кариотипа, несовместимого с жизнью, при этом не исключается возможность зачатия с благоприятным исходом.

*Реципрокные транслокации* встречаются у 0,1 % новорожденных и обычно не снижают жизнеспособность носителей в дальнейшем [31]. Эти aberrации связаны с обменом участками между хромосомами, при этом суммарный объем генетической информации клетки не изменяется (рис. 2). Во многих случаях носитель aberrации не имеет специфических патологических признаков, за исключением репродуктивных проблем, и не может быть выявлен при физикальном обследовании и на основании результатов стандартной лабораторной диагностики. Исключени-

**Рисунок 2**  
**Кариотип мужчины с реципрокной транслокацией между хромосомами 3 и 14 (точки разрыва-соединения указаны стрелками) (46,XY,t(3;14)(q23;q24))**

**Figure 2**  
**Male karyotype with a reciprocal translocation between chromosomes 3 and 14 (the break-junction points are indicated by arrows) (46,XY,t(3;14)(q23;q24))**



ем являются случаи транслокаций с вовлечением в перестройку онкогенных участков генома. При этом для носителя резко возрастает вероятность возникновения рака [9, 21, 25].

Поскольку у мужчин, носителей реципрокных транслокаций, показатели сперматогенеза обычно нормальные, причины репродуктивных неудач, вероятно, следует искать в особенностях сегрегации (расхождения) aberrантных хромосом при гаметогенезе. В силу конъюгации транслоцированных участков на дериватных хромосомах с их гомологами на нормальных хромосомах, на протяжении профазы мейоза I формируются квадριвалентные хромосомы. В их составе тесно сближены как гомологичные хромосомы, так и негомологичные хромосомы. При этом есть высокая вероятность их неслучайной сегрегации, в результате которой возникают гаметы, несбалансированные по транслоцированному участку или даже анеуплоидные, с недостатком или избытком хромосом. Участие таких гамет в оплодотворении создает риск формирования у эмбриона кариотипа, несовместимого с жизнью [33]. Частота несбалансированных гамет у носителей реципрокных транслокаций может существенно отличаться и варьирует в пределах 37-91 %, что, по-видимому, определяется особенностями хромосомных перестроек у обследованных в каждом рассматриваемом случае [18].

### Information about authors:

VOLKOV Alexey Nikolaevich, MD, PhD, associate professor, Kemerovo State University; senior researcher, central research laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: volkov\_alex@rambler.ru

RYTENKOVA Oksana Ivanovna, MD, laboratory geneticist, medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

LYSENKO Denis Igorevich, MD, head of medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

LUGOVOY Konstantin Alexandrovich, MD, urologist-andrologist, L.A. Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russia.

Благодаря внедрению в практику ВРТ методов преимплантационной генетической диагностики (ПГД), стало возможным непосредственное изучение кариотипа эмбрионов, полученных в ходе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием гамет носителей реципрокных транслокаций. Результаты различных исследований в целом сопоставимы. Лишь 36-45 % таких эмбрионов бывают эуплоидны и не имеют дисбаланса по хромосомам, вовлеченным в транслокацию у родителей. Доля эмбрионов с несбалансированным кариотипом составляет 23-41 %, еще около 10 % эмбрионов, кроме хромосомного дисбаланса, имеют дополнительные анеуплоидии. Таким образом, приблизительно 30-50 % эмбрионов, полученных в результате ЭКО от индивидуумов с реципрокными транслокациями, имеют несбалансированный кариотип, что существенно снижает шансы родителей на репродуктивный успех [29, 30].

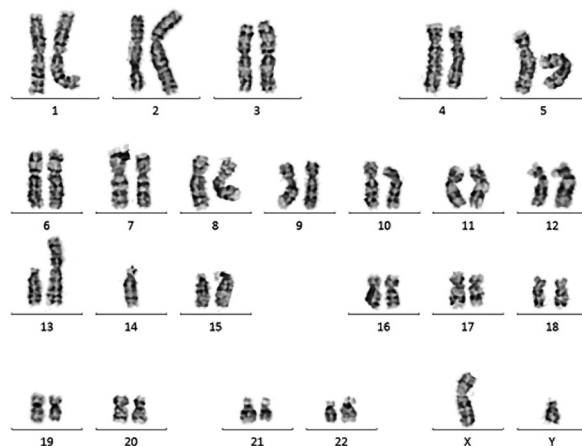
*Робертсоновские транслокации* обнаруживаются у 0,06 % новорожденных [31]. В отличие от реципрокных транслокаций, робертсоновские транслокации связаны со слиянием целых акроцентрических хромосом из 13-15 и 21-22 пар (рис. 3). При этом утрачивается часть коротких плеч хромосом-участниц, что само по себе не приводит к патологическим последствиям, так как потерянные участки содержат только кластеры генов рРНК, которые многократно дублируются в других акроцентрических хромосомах. Формально носитель такой транслокации имеет 45 хромосом за счет образования одной метацентрической хромосомы из двух акроцентрических, но при этом имеет практически сбалансированный кариотип. Поэтому данный тип хромосомных aberrаций не приводит к фенотипическим отклонениям, но, по некоторым данным, может существенно ухудшать показатели сперматогенеза у носителей [3].

Поскольку вновь образовавшаяся (дериватная) хромосома стабильна и проходит в неизменном виде через последовательные клеточные деления, часть гамет носителя робертсоновской транслокации будет содержать избыточный генетический материал или его дефицит. При слиянии такой клетки с нормальной гаметой возникает, соответственно, трисомия или моносомия по хромосомам, находящимся в составе деривата. Эмбрионы с моносомией нежизнеспособны, их частота не поддается точному учету при анализе естественных беременностей. Транслокационные варианты синдромов Патау (трисомия по 13 хромосоме) и Дауна (трисомия по 21 хромосоме) хорошо известны и также вносят определенный вклад в общую картину репродуктивных потерь у лиц с робертсоновскими транслокациями.

Как было установлено в ходе анализа ряда независимых исследований, частота гамет с несбалансированным кариотипом у носителей робертсоновских транслокаций достаточно широко варьирует (7-40 %) при среднем значении около 15 % [18]. Это в определенной степени коррелирует с частотой генетически дефектных эмбрионов, полученных в ходе ЭКО из гамет носителей транслокаций. Так, Тап и соавторы (2013) в 23 % случаев обнаруживали у таких

**Рисунок 3**  
Кариотип мужчины с робертсоновской транслокацией с участием хромосом 13 и 14 (45,XY,rob(13;14)(q10;q10))

**Figure 3**  
Male karyotype with Robertsonian translocation involving chromosomes 13 and 14 (45,XY,rob(13;14)(q10;q10))



эмбрионов дисбаланс транслокационного характера [29].

Инверсии, как и ранее рассмотренные типы сбалансированных хромосомных перестроек, не сопровождаются потерей генетического материала. При этом инвертированный фрагмент не покидает исходной хромосомы, а лишь меняет ориентацию, поворачиваясь на 180° вокруг поперечной оси (рис. 4). Доля новорожденных с aberrациями данного типа составляет около 0,06 % от общего числа [31].

В профазе мейоза I инвертированные участки хромосом вынуждены вновь поворачиваться на 180°, чтобы правильно конъюгировать с гомологичными участками нормального хромосом. При этом формируются инверсионные петли различной конфигурации. Эти структуры, с одной стороны, становятся областью рекомбинаций генетического материала с формированием как сбалансированных, так и несбалансированных кариотипов. С другой стороны, они усложняют и задерживают протекание последующих фаз мейоза, вплоть до его прекращения, и апоптоза клеток с aberrантными хромосомами [13].

Это является вероятным объяснением того факта, что доля несбалансированных и рекомбинантных гамет у носителей инверсий оказывается в некоторых случаях неожиданно низкой [32]. При этом, очевидно, должна происходить пропорциональная потеря части гамет, что у мужчин будет проявляться в форме снижения количества сперматозоидов в эякуляте, неоднократно замеченном различными исследователями [1, 6]. Другие авторы, напротив, не обнаружили никаких отклонений в спермограмме пациентов с разными типами инверсий [17].

Выраженность перечисленных эффектов существенно зависит от локализации инверсии в хромосоме и ее размера, поэтому характер проявления aberrации и степень репродуктивных нарушений у но-

сителя индивидуальны. Это значительно осложняет обобщение результатов отдельных исследований и вычисление общего риска нарушения репродукции у носителей инверсий [1, 19, 32].

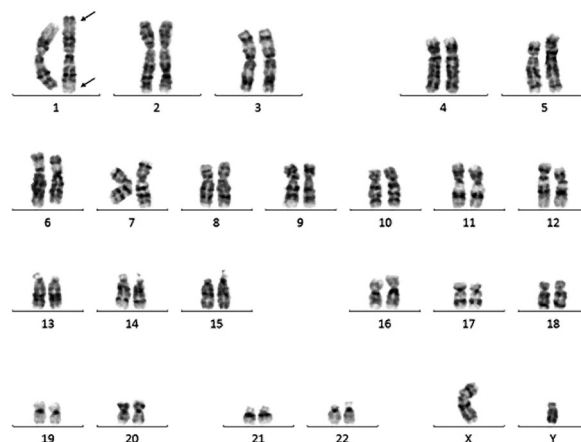
## ПЕРСПЕКТИВЫ

Суммируя данные цитогенетических исследований, полученные к настоящему времени, можно заключить, что хромосомные аномалии являются достаточно распространенной причиной нарушения репродукции. Среди бесплодных мужчин в целом доля носителей различных численных и структурных аномалий хромосом, по-видимому, превышает 5 % [14], а среди пациентов с олигозооспермией и азооспермией достигает 10 % и более [1]. Очевидно, эти нарушения являются весомым поводом для назначения цитогенетического обследования.

Обнаружение у мужчины численных или структурных хромосомных нарушений поможет правильно определить тактику решения репродуктивной проблемы. Обычно хромосомная аномалия является самостоятельной и достаточной причиной снижения фертильности, и дальнейшие действия должны быть направлены на компенсацию последствий именно этого генетического дефекта. Даже при выраженном нарушении гаметогенеза у носителя аномалии в ряде случаев удается получить сперматозоиды, пригодные для проведения процедуры ICSI [22, 23].

В случае сохранения у мужчины с хромосомным нарушением сперматогенной функции остается значительным риск рождения у него потомства с несбалансированным кариотипом. При естественном зачатии состояние кариотипа плода изучается в ходе пренатальной генетической диагностики путем цитогенетического исследования тканей самого плода или провизорных органов [10, 31]. При использовании ЭКО рекомендуется проведение преимплантационной генетической диагностики с целью выявления и

**Рисунок 4**  
**Кариотип мужчины с перичесентрической инверсией хромосомы 1 (точки разрыва-соединения указаны стрелками) (46,XY,inv(1)(p36.1;q42))**  
**Figure 4**  
**Male karyotype with a pericentric inversion of the chromosome 1 (the break-junction points are indicated by arrows) (46,XY,inv(1)(p36.1;q42))**



элиминации эмбрионов с хромосомными аномалиями [29, 30].

Таким образом, цитогенетические методы исследования в сочетании с современными ВРТ могут в ряде случаев существенно повысить репродуктивный статус мужчин с нарушениями фертильности. Не менее важным является также снижение при этом вероятности рождения нежизнеспособного или генетически аномального потомства. Кроме того, данные методы зачастую позволяют избежать необоснованных финансовых и временных затрат на проведение излишних диагностических и терапевтических процедур пациентам с нарушениями репродукции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Akgul M, Ozkinay F, Ercal D, Cogulu O, Dogan O, Altay B et al. Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: Report and review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009; 26: 119-122.
2. Akglaede L, Juul A Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European Journal of Endocrinology.* 2013; 168: 67-76. (doi: 10.1530/EJE-12-0934)
3. Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Sperm FISH studies in seven male carriers of Robertsonian translocation t(13;14)(q10;q10). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1345-1351.
4. Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P Chromosomal alterations and male infertility. *J. Endocrinol. Invest.* 2000; 23: 677-683.
5. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a National Registry Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88: 622-626.
6. Chantot-Bastaraud S, Ravel C, Berthaut I, McElreavey K, Bouchard P, Mandelbaum J et al. Sperm-FISH analysis in a pericentric chromosome 1 inversion, 46,XY,inv(1)(p22;q42), associated with infertility. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13: 55-59.
7. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum. Reprod. Update.* 2000; 6: 93-105.
8. El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XYY: four case reports. *Cases Journal.* 2009; 2 (28). (doi: 10.1186/1757-1626-2-28)
9. Elnaggar MM, Agersborg S, Sahoo T, Girgin A, Ma W, Rakkhit R et al. BCR-JAK2 fusion as a result of a translocation (9;22)(p24;q11.2) in a patient with CML-like myeloproliferative disease. *Molecular Cytogenetics.* 2012; 5 (23). (doi: 10.1186/1755-8166-5-23)
10. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *European Journal of Human Genetics.* 2002; 10: 303-312.

11. Gekas J, Thepot F, Turleau C. Chromosomal factors on infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 82-90.
12. Gonzalez-Merino E, Hans C, Abramowicz M, Englert Y, Emiliani S. Aneuploidy study in sperm and preimplantation embryos from nonmosaic 47,XY men. *Fertil. Steril.* 2007; 88 (3): 600-606.
13. Harton GL, Tempert HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian Journal of Andrology.* 2012; 14: 32-39.
14. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 397-411.
15. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H. European Association of Urology guidelines on male infertility: The 2012 Update. *European urology.* 2012; 62: 324-332.
16. Lanfranco F, Kamischke AM, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364: 273-283.
17. Martin RH. Sperm chromosome analysis in a man heterozygous for a paracentric inversion of chromosome 14 (q24.1;q32.1). *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1480-1484.
18. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Human Reproduction Update.* 2008; 14 (4): 379-390.
19. Mikhaail-Philips MM, Ko E, Chernos J, Greene C, Rademaker A, Martin RH. Analysis of chromosome segregation in sperm from a chromosome 2 inversion heterozygote and assessment of an interchromosomal effect. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 127A: 139-143.
20. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: male reproductive health and dysfunction.* Berlin: Springer-Verlag, 2001. 455 p.
21. Nussenzweig A, Nussenzweig MC. Origin of chromosomal translocations in lymphoid cancer. *Cell.* 2010; 141 (1): 27-38. (doi: 10.1016/j.cell.2010.03.016)
22. Paduch DA, Bolyakov A, Cohen P, Travis A. Reproduction in men with Klinefelter syndrome: the past, the present, and the future. *Semin. Reprod. Med.* 2009; 27: 137-148.
23. Ramasamy R. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J. Urol.* 2009; 182: 1108-1113.
24. Sabbaghian M, Meybodi AM, Rahimian M, Gilani MS. Occurrence of 47,X,i(X)(q10),Y Klinefelter variant with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (2): 115-117.
25. Shan L, Ambroisine L, Clark J, Yanez-Munoz RJ, Fisher G, Kudahetti SC et al. The identification of chromosomal translocation, t(4;6)(q22;q15), in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13 (2): 117-125.
26. Shi Q, Martin RH. Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of meiotic chromosome segregation in a 47,XXY male and a review of the literature. *American Journal of Medical Genetics.* 2000; 93: 40-46.
27. Song SH, Won HJ, Yoon TK, Cha DH, Shim JY, Shim SH. A case of the rare variant of Klinefelter syndrome 47,XY,i(X)(q10). *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2013; 40 (4): 174-176.
28. Stockholm K, Juu S, Gravholt CH. Research diagnosis and mortality in 47,XXY persons: a registry study. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010; 5 (15). (doi: 10.1186/1750-1172-5-15)
29. Tan YQ, Tan K, Zhang SP, Gong F, Cheng DH, Xiong B et al. Single-nucleotide polymorphism microarray-based preimplantation genetic diagnosis is likely to improve the clinical outcome for translocation carriers. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (9): 2581-2592.
30. Tobler KJ, Brezina PR, Benner AT, Du L, Xu X, Kearns WG. Two different microarray technologies for preimplantation genetic diagnosis and screening, due to reciprocal translocation imbalances, demonstrate equivalent euploidy and clinical pregnancy rates. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31: 843-850.
31. Van Dyke D, Weiss L, Roberson J, Babu V. The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. *American Journal of Human Genetics.* 1983; 35: 301-308.
32. Yakut T, Acar H, Egeli U, Kimya Y. Frequency of recombinant and nonrecombinant products of pericentric inversion of chromosome 1 in sperm nuclei of carrier: by FISH technique. *Mol. Reprod. Dev.* 2003; 66: 67-71.
33. Young ID. Introduction to risk calculation in genetic counseling. New York: Oxford University Press, 2007. 241 p.

