

УДК 618.33:575.224.3

О. Б. Полодієнко, к.б.н., лікар-лаборант вищої категорії
лабораторія клінічної молекулярно-генетичної діагностики,
Міська дитяча лікарня №1 ім. акад. Б. Я. Резніка,
вул. Дворянська, 10, Одеса 65023, Україна

ХРОМОСОМНІ АНОМАЛІЇ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПОДРУЖНІХ ПАР З ПОРУШЕННЯМ РЕПРОДУКЦІЇ

Хромосомні аномалії у чоловіків є генетичною причиною порушення репродукції у подружжя. Цитогенетичне обстеження подружніх пар з порушенням репродуктивної функції дозволяє діагностувати хромосомну етіологію непліддя.

Ключові слова: порушення, репродуктивна функція, каріотип, хромосомні аномалії, цитогенетична діагностика.

Непліддям страждають близько 10–15 % подружніх пар, при цьому приблизно у 50 % випадків воно обумовлене порушеннями репродуктивної функції (ПРФ) з боку чоловіків, а ще 20 % – порушенням фертильності в обох членів подружньої пари [17]. Приблизно у 31,7 % чоловіків причину безпліддя встановити не вдається (ідіопатичне непліддя). На фертильність у чоловіків можуть впливати найрізноманітніші фактори серед яких виділяють генетичні, у тому числі хромосомні аномалії (ХА) [16]. Серед чоловіків з непліддям та порушенням сперматогенезу 7–10 % є носіями різних типів ХА: 32 % належать кількісним аномаліям гоносом, 28 % складають аномалії автосом. Реципрокні транслокації спостерігають в 7,7 разів частіше, ніж в загальній популяції, робертсонівські транслокації – у 9,1 разів, а інверсії відзначають в 3,3 % випадків. Відомо, що носії збалансованих перебудов (у тому числі транслокацій або інверсій) утворюють гамети з нормальним, збалансованим і незбалансованим набором хромосом. Генетичний дисбаланс у зиготі може призводити до зупинки розвитку ембріона на самих ранніх етапах ембріогенезу, до мимовільного викидня в першому триместрі вагітності або народження дитини з незбалансованим каріотипом. Все вищевикладене вказує на необхідність цитогенетичного обстеження пацієнтів з репродуктивними розладами, яке дозволяє діагностувати характер більшості хромосомних порушень, а отже вибрати правильну тактику ведення подружжя для народження здорових нащадків.

Мета роботи – визначення каріотипу подружніх пар з репродуктивними проблемами.

Матеріали і методи дослідження

Препарати метафазних хромосом готували з 72-годинної культури ФГА – стимульованих лімфоцитів периферичної крові. Культивування та фіксацію лімфоцитів проводили використовуючи стандартні методи [7]. GTG-диференціальне фарбування хромосом здійснювали після попередньої обробки трипсином ("Gibco", США), використовуючи розчин барвника Гімза ("Gimsa", Німеччина) на фосфатному буфері (pH = 6,8). Ідентифікацію хромосом виконували відповідно до опису стандартного каріотипу людини ISCN [24].

Результати дослідження і їх обговорення

Порушення репродуктивної функції у чоловіків можуть викликати кількісні та структурні ХА. У загальній популяції рівень ХА становить 0,5–3,0 %, у той час, як серед пацієнтів з порушенням фертильності частка осіб з ХА зростає до 20 % у пацієнтів з азооспермією і до 5–8 % – з олігозооспермією [11]. Згідно з публікаціями у 5–15 % чоловіків з патозооспермією виявляють ХА, з них аномалії гоносом складають 75 % [9].

Цитогенетичне обстеження подружньої пари С. було здійснено у зв'язку з первинним непліддям та підозрою лікаря, заснованою на клінічному огляді і даних сперміологічного аналізу, про чоловічий фактор непліддя. При каріотипуванні у дружини встановлений нормальний набір хромосом – 46,XX, а у чоловіка (пробанда С.) – був підтверджений синдром Клайнфельтера – каріотип – 47,XXY (рис. 1).

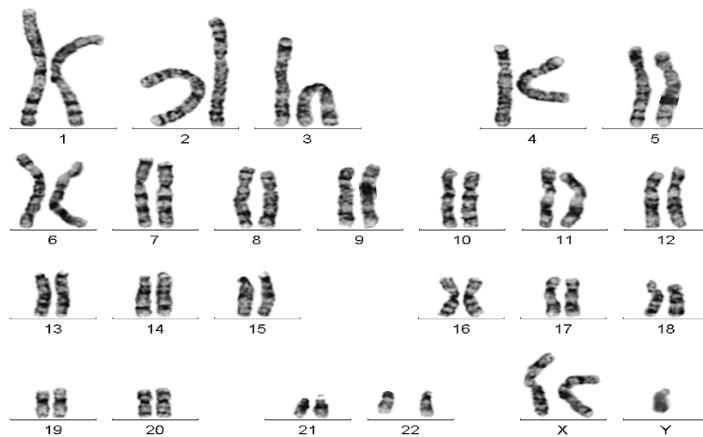


Рис. 1. Каріотип пробанда С. – 47,XXY (ок. 10 × об. 100).

Дана хромосомна патологія, враховуючі повні і мозаїчні форми, зустрічається з частотою: 1/300 серед мимовільних викиднів; 1/500–700 серед новонароджених хлопчиків; серед чоловіків з непліддям – у 6–15 % випадків [3, 31].

У чоловіків з азооспермією даний синдром відзначають у 11–14 % випадків, з олігозооспермією – у 0,7 % випадків [3]. Повна форма синдрому Клайнфельтера супроводжується азооспермією, яка, як правило, і обумовлює непліддя. Причиною патозооспермії є наявність додаткової Х-хромосоми. Дослідження хромосом і сінаптонемальних комплексів на стадії пахітени показало, що клітини з набором гоносом ХХУ здатні вступати в мейоз, проте статевий бівалент ХУ через переважну кон'югацію двох Х-хромосом не утворюється, як наслідок виникає блок мейозу (при кон'югації батьківських хромосом у зіготені і при кросинговері в пахітени профазі I мейозу), порушується подальше диференціювання гамет, що і призводить до азооспермії [9, 32]. Слід мати на увазі, що в разі збереження репродуктивної функції (при мозаїчному каріотипі ХХУ/ХУ або гонадном мозаїцизмі у осіб з повною формою синдрому Клайнфельтера) частота сперматозоїдів з дісомією статевих хромосом (ХХ і ХУ) на порядок перевищує частку анеуплоїдних сперматозоїдів за статевими хромосомами в зразках еякуляту у пацієнтів з нормальним каріотипом [18]. Це особливо важливо враховувати при використанні тестикулярних сперматозоїдів в ICSI (intracytoplasmic sperm injection) для настання вагітності в сім'ях пацієнтів із синдромом Клайнфельтера. У зв'язку з підвищеним ризиком аномального каріотипу у нащадків, таким подружжям рекомендують преімплантаційну та інвазивну пренатальну діагностику плода [10].

Подружжя А. і Ч. були направлені на каріотипування у зв'язку з репродуктивними розладами: у першому випадку – через три завмерлі в першому триместрі вагітності, у другому – у зв'язку з непліддям. Встановлено, що в кожній з обстежених сімей чоловік є носієм робертсонівської транслокації: 45,ХУ,der(14;15)(q10;q10),9phqh та 45,ХУ,der(13;21)(q10;q10),13ps+ (відповідно пробанд А. і Ч.) (рис. 2).

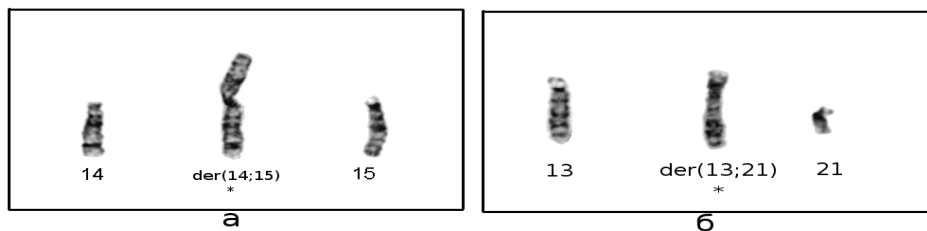


Рис. 2. Нормальна і утворена в результаті *robt*(*) хромосоми – пробанд А. (а) та пробанд Ч. (б). (ок. 10 × об. 100).

Робертсонівські транслокації (центричне злиття – *robt*), являють собою об'єднання двох акроцентричних хромосом. При центричному злитті відбувається втрата коротких плечей двох акроцентричних хромосом, точки розриву знаходяться в районі центромери або за центромерою обох хромосом, в більшості випадків одна з центромер відсутня, в той же час описані випадки збере-

ження обох центромер (утворюється діцентрічна хромосома). Втрата коротких плечей не пов'язана з аномальними фенотиповими проявами. Це пояснюється тим, що короткі плечі усіх акроцентричних хромосом містять не кодуючі сателітні ДНК, і гени рибосомальної РНК (18S і 28S) [18]. Відомо, що загальнопопуляційна частота зустрічальності $rob\ t$ становить 0,1 %; у пацієнтів з порушенням репродуктивної функції – 1 %; серед мимовільних викиднів – 5 % [21, 26]. Найбільш часто $rob\ t$ відбуваються між хромосомами: 13 і 14; 14 і 21 з частотою 73 та 8 % відповідно від усіх носіїв робертсонівських транслокацій [19]. Носії $rob\ t$ мають підвищений ризик викиднів та народження дітей з незбалансованим каріотипом, який суттєво відрізняється в залежності від хромосом, залучених до злиття, а також від статі носія.

Відомо, що у носіїв $rob\ t$ під час профазі 1 мейотичного поділу дериватна хромосома (der) і два її нормальних гомолога утворюють тривалент [33]. Залежно від типу сегрегації утворюється 6 типів гамет: 2 варіанти збалансованих гамет (при альтернативній розбіжності хромосом) і 4 варіанти незбалансованих гамет (два типи дісомних і два типи нулісомних – в результаті спільній розбіжності хромосом). Гамети з хромосомним дисбалансом в разі запліднення утворюють моносомну або трисомну зиготи, які частіше елімінуються або припиняють розвиток вже на ранніх (клінічно не діагностованих) стадіях онтогенезу, але іноді призводять до народження хворої дитини (при трисомії). Важливою особливістю $rob\ t$ в сперматогенезі є стійка асоціація тривалента з статевим бівалентом XY, яка може призводити до блоку мейозу на стадії пахітени і супроводжується вираженими порушеннями сперматогенезу [29]. Індивідууми з $rob\ t$ входять в групу ризику народження дітей з кількісними XA і уніпарентною дісомією, або мимовільних викиднів [25]. Необхідно відзначити ще одну особливість каріотипу пацієнта С. – наявність інверсії хромосоми 9 (9 phq h), яка є найбільш поширеним типом перицентричної інверсії у людини і розглядається ISCN [24] як варіант нормального поліморфізму. Проте в літературі активно дискутується питання про структурну та функціональну нейтральність інверсії прицентромерного гетерохроматину в дисфункції системи репродукції людини [1, 4]. Відомий феномен гетерохроматизації, в основі якого полягає факт порушення роботи генів еухроматинового району, розташованого поблизу прицентромерного гетерохроматину 9, що може призвести до репресії генів у разі інверсії. Гени, які локалізовані в точках «розрив-з'єднання» хромосоми, можуть втратити звичну орієнтацію та змінювати свою функціональну активність. Подружнім парам С. і Ч. для народження здорової дитини необхідно вдаватися до допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Подружня пара Н. була направлена на цитогенетичну діагностику у зв'язку з непліддям. Подружжя профшкідливостей не мають, родоводи не обтяжені. У результаті каріотипування виявлена збалансована транслокація у чоловіка (пробанд Н.) – 46,XY,t(16;18)(q13;p11) (рис. 3) і нормальний каріотип у дружини – 46,XX.

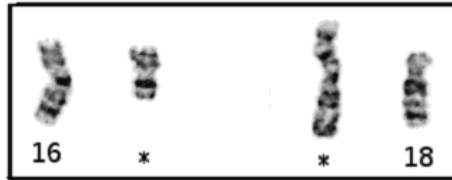


Рис. 3. Нормальні хромосоми 16 і 18 та їх гомологи, перебудовані (*) в результаті транслокації (пробанд Н.) (ок. 10 × об. 100).

Через особливості каріотипу чоловіка в даній сім'ї велика ймовірність мати нащадків з незбалансованим каріотипом. Це обумовлено тим, що в мейозі у пробанда Н. одночасно з утворенням збалансованих гамет (без/або з перебудованою аналогічної батьківської) відбувається утворення незбалансованих гамет (при аномальній сегрегації хромосом). Окрім того, згідно з даними літератури у пробанда Н. можлива наявність сперматозоїдів, незбалансованих не тільки за хромосомами, які беруть участь у транслокації, але і з підвищеною частотою анеупloidії за хромосомами не задіяними в перебудову, що також може негативно позначатися на фертильності пацієнта [27, 28]. Наслідком запліднення гамет з хромосомним дисбалансом може бути непліддя, обумовлене загибеллю зиготи до імплантації, зупинка розвитку ембріона на ранніх стадіях ембріогенезу, мимовільні викидні на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку або народження дитини з множинними вродженими вадами розвитку. Реальний шанс народити здорову дитину даній родині дадуть тільки ДРТ.

Подружжю Б. каріотипування було рекомендовано у зв'язку з завмерлою в першому триместрі вагітністю. Цитогенетичне обстеження дозволило встановити нормальний каріотип у дружини – 46,XX і наявність у чоловіка (пробанд Б.) двох перичентричних інверсій – 46,XY,1phqh,9qh+,inv(10)(p11.2q21.2) (рис. 4а).

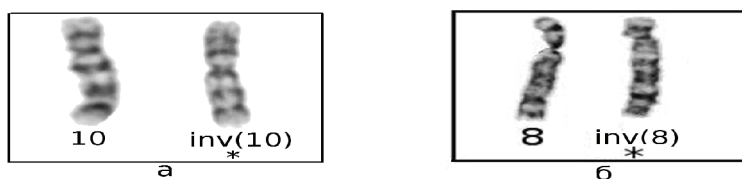


Рис. 4. Нормальна і перебудована (*) в результаті інверсії хромосоми – пробанд Б. (а) та пробанд М. (б) (ок. 10 × об. 100).

Відомо, що перичентрична інверсія виникає в результаті ряду послідовних подій: дволанцюжкового розриву по обидві сторони від центромери; повороту на 180° відірваного генетичного матеріалу і його возз'єднання з точками розриву в хромосомі. Загальнопопуляційна частота зазначеного типу структурних

перебудов складає 1–2 %. Згідно з міжнародною системою номенклатур в цитогенетиці людини [24], виявлені інверсії (1phqh і inv(10)(p112q21.2)) є варіантом норми. Дані спермограми чоловіка в нормі. Подружжю Б. для народження здорової дитини необхідно пройти комплексне обстеження з наступною медико-генетичною консультацією.

Подружня пара М. звернулася на каріотипування у зв'язку з первинним непліддям. Дружині 28 років, чоловіку – 29. Родинний анамнез подружжя без особливостей, в родоводі випадків несприятливого результату вагітностей не зафіксовано. При сперміологічному аналізі у чоловіка виявлена астенотератозооспермія. У результаті цитогенетичного обстеження встановлено нормальний каріотип у дружини (46,XX) та наявність інверсії в 8 хромосомі у чоловіка – 46,XY,inv(8)(p21q11.2),22pss (рис. 46). Порушення фертильності у пробанда М., найімовірніше, пов'язано зі структурною перебудовою хромосоми 8, закономірним наслідком якої, згідно з літературою, може бути підвищена частота анеуплоїдних сперматозоїдів, у тому числі, як і в інших чоловіків з астенотератозооспермією, підвищений відсоток клітин з дісомією хромосом X і 13 [23]. Не слід виключати також, що в даному випадку може мати місце ефект положення генів або наявність мікроперебудови в точках «розрив-з'єднання» хромосоми 8, які й призводять до переривання вагітності на ранніх (клінічно не діагностованих) стадіях розвитку. Враховуючи особливості каріотипу і спермограми чоловіка, а також акушерський анамнез пари, подружжю М. для народження здорової дитини треба звернутися за допомогою до сучасних репродуктивних технологій.

Приблизно у 2 % чоловіків, які звертаються по допомогу у зв'язку з ПРФ відзначають каріотип 46,XX (синдром «XX-male» або синдром де ля Шапелля) [8]. Подружня пара П. була направлена на каріотипування у зв'язку з непліддям, через азооспермію у чоловіка. Встановлено нормальний каріотип у дружини – 46,XX, а у чоловіка, при чоловічому фенотипі, виявлений набір хромосом – 46,XX (синдром де ля Шапелля) (рис. 5).

Відомо, що від 80 до 90 % випадків синдрому XX є наслідком транслокації ділянки короткого плеча Y-хромосоми, яка несе статть-детермінуючий регіон (SRY-sex determining region), на X хромосому внаслідок ектопічної рекомбінації між локусами Xp22.3 і Yp11.3 в ході сперматогенезу в батька [8]. Показано, що чим більше матеріалу короткого плеча Y хромосоми задіяно в обміні, тим більше вірилізованим виявляється фенотип [8]. Відсутність AZF генів, що контролюють диференціювання чоловічих статевих клітин, а також наявність подвійної дози X-зчеплених генів, які не піддаються інактивації, призводить у всіх «XX-чоловіків» до практично повної відсутності гермінативного епітелію (в сім'яних каналцях в більшості випадків тільки клітини Сертолі) і, як наслідок, – до азооспермії і неплідності [6, 12]. Розрізняють дві форми синдрому де ля Шапелля: SRY-позитивну (Y-ДНК-позитивну) і SRY-негативну (Y-ДНК-негативну) (відповідно 75–80% та 20–25 %). Для точної діагностики з метою

вибору тактики ведення обстежуваної пари чоловіку було рекомендовано проведення молекулярно-цитогенетичного аналізу і FISH-діагностику з наступним зверненням до клініки, що займається ДРТ.

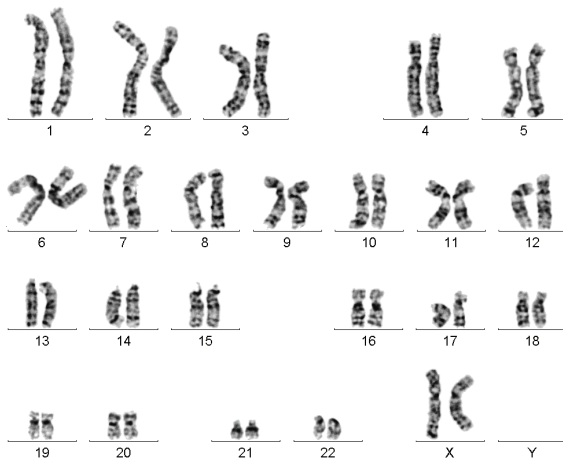


Рис. 5. Каріотип пробанда П. – 46,XX (ок. 10 × об. 100).

Подружня пара Р. була спрямована на каріотипування у зв'язку з непліддям. Каріотип дружини в нормі – 46,XX. У чоловіка в результаті молекулярно-цитогенетичного дослідження виявлена «макроделеція» довгого плеча хромосоми Y (рис. 6) і наявність клону клітин з втратою хромосоми Y, тобто мозаїчний каріотип – mos 45,X [4] / 46,X,del(Y)(q11.2) [17].

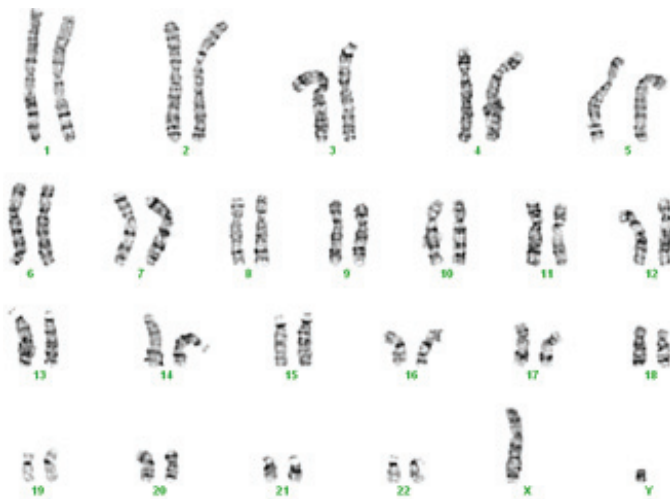


Рис. 6. Каріотип пробанда Р. – 46,X, del(Y)(q11.2) (ок. 10 × об. 100).

Делеція хромосоми Y у пацієнта P. зачіпає локус AZF, що найімовірніше і викликало порушення сперматогенезу – азооспермію. Перебудови хромосоми Y зумовлюють її мітотичну нестабільність і як наслідок – поява клону клітин 45,X. Наявність чоловічого каріотипу відзначається у 92 % індивідуумів з регулярною (каріотип 46,X,del(Y)(q11)) і у 34 % пацієнтів з мозаїчною формою делеції (mos 45, X / 46,X,del(Y)(q11)). У всіх чоловіків з делеціями з точками розриву в локусі Y(q11.2) відзначають непліддя, азооспермію або олігозооспермію.

У подружніх пар з ПРФ і у здорової популяції зустрічаються ламкі (fra) сайти певних хромосомних сегментів: fra(6)(q13); fra(10)(q24); fra(16)(q22.1); fra(17)(p12), які згідно ISCN [24] розглядають як варіант норми. Так в результаті цитогенетичного обстеження пробанда O. встановлений нормальний каріотип з клоном клітин, які мають fra(16)(q22.1) (рис. 7) – 46,XY,fra(16)(q22.1:), 16qh+[20%]/46,XY,16qh+[80 %]

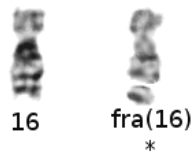


Рис. 7. Фрагільна хромосома 16 (*) та її нормальний гомолог (пробанд O.). (ок. 10 × об. 100).

Наявність таких ламких сайтів може призводити до ХА, в тому числі делецій, ацентрічних фрагментів, багаторадіальних фігур. Проте на даний момент не встановлена роль таких сайтів у виникненні чоловічого непліддя. Ще однією характерною особливістю каріотипу пробанда O. є наявність збільшеного прицентромержного гетерохроматину в довгому плечі хромосоми 16. На сьогодні до кінця не з'ясовано значення варіантів хромосом, але дані отримані при обстеженні подружніх пар із репродуктивними розладами, показують збільшення хромосомних варіантів у цій виборці до 22 % при тому, що популяційна частота становить 1,6 % [5, 14].

Дослідники встановили тенденцію до гіпергаплоїдії для хромосом, які мають великі прицентромержні гетерохроматинові ділянки [30]. В літературі [20, 22] висловлюється припущення, що екстремальні поліморфні варіанти структурного гетерохроматину в 1, 9, 16 і Y хромосомах можуть обумовлювати порушення спарювання хромосом під час мейозу і призвести до нерозходження хромосом, наслідком цього є утворення незбалансованих гамет. Окрім впливу на хромосомний баланс у клітині, екстремальні варіанти, можливо, здійснюють прямий вплив на функціонування генів активних в ембріогенезі, не виключено, що деякі «ембріоспецифічні» гени можуть знаходитись в тих районах, які інертні в перинатальний період. В такому випадку порушення їх балансу не може не вплинути на реалізацію генетичної програми розвитку. При молекулярному дослідженні клітин ембріонів було встановлено, що прицентромержний гетерохроматин хромосом 1, 9, 16 у клітинах екстраембріональних тканин людини гіпометільований і деспіралізований. Цей факт дає підставу для припущення про наявність у вказаних районах генів, необхідних для забезпечення зростання хоріону, формування плаценти і їх нормального функціонування [13]. Збільшення кількості гетерохроматину не є шкідливим

лише до певного рівня, перевищення якого у деяких носіїв супроводжується ризиком порушень у розвитку або в них самих, або, що частіше, у їх нащадків [15]. Найімовірніше, що зміна співвідношення між гетерохроматином та еухроматином порушує стабільність геному, що є тим шкідливим фоном, який сприяє реалізації патологічних мутацій, котрі мають місце в кожному організмі. Тим більше, що на думку деяких авторів [2], гетерохроматинові райони забезпечують адаптацію клітини до умов середовища. Таким чином, додатковий гетерохроматин у прицентромernih районах, хоча і є варіантом норми, але може призводити до порушення мейозу, до неточної кон'югації і подальшого нерозходження хромосом, що не може не відбитися на репродуктивних подіях. Встановлені особливості каріотипу пробанда О. необхідно брати до уваги при медико-генетичному консультуванні для вибору оптимальної та найбільш відповідної тактики ведення даної пари з метою народження здорової дитини.

Таким чином, в каріотипах пацієнтів із репродуктивними розладами зустрічаються кількісні і структурні ХА, поліморфні варіанти. Відомо, що у лікуванні ПРФ, коли природне запліднення не можливо, використовуються репродуктивні технології. У такому випадку дуже високий ризик передачі нащадкам генетичної, у тому числі хромосомної, патології від батьків. Тому перед проведенням ЕКЗ або ЕКЗ/ІКСІ необхідно цитогенетичне обстеження обох майбутніх батьків.

Отже, каріотипування подружніх пар із репродуктивними проблемами є одним з етапів комплексного обстеження, яке дозволяє визначити генетичний чинник непліддя і, відповідно, розробити алгоритм лікування у кожному конкретному випадку.

Висновки

1. Кількісні та структурні аномалії хромосом у чоловіків є генетичною причиною репродуктивного розладу у подружніх пар, що були обстежені.
2. Цитогенетичне обстеження подружжя – невід'ємна складова медико-генетичного консультування сімей з обтяженим репродуктивним анамнезом, що дозволяє визначити хромосомну етіологію непліддя і вибрати оптимальну тактику ведення пари для народження здорової дитини.

Список використаної літератури

1. Богатирьова Р. В. Генетика репродуктивних втрат / Р. В. Богатирьова, Е. Я. Гречанина – Київ, 2003. – 206 с.
2. Бутомо И. В. Полуколичественный анализ полиморфизма хромосом 1, 9, 16 и Y у детей с болезнью Дауна / И. В. Бутомо, Л. Е. Хитрикова // Полиморфизм хромосом человека – М.: Наука, 1989. – С. 205–212.
3. Ворсанова С. Г. Хромосомные аномалии при нарушении репродуктивной системы (клиническая лекция) / С. Г. Ворсанова, А. К. Берешева, В. О. Шаронин, Ю. Б. Юров // Проблемы репродукции. – 2003. – № 2. – С. 65–70.
4. Ворсанова С. Г. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С. Г. Ворсанова, И. В. Юров, И. В. Соловьев. – М.: Медпрактика, 2008. – 209 с.

5. Ворсанова С. Г. Результаты молекулярно-цитогенетической диагностики супружеских пар с нарушениями репродуктивной функции при медико-генетическом консультировании / С. Г. Ворсанова, Л. З. Казанцева, А. К. Берешева, И. А. Демидова // Респ. сб. науч. тр. «Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование». – М., 1995. – С. 124–131.
6. Ворсанова С. Г. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин / С. Г. Ворсанова, В. О. Шаронин, Л. Ф. Курило // Проблемы репродукции. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 12–21.
7. Зерова-Любимова Т. Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини (методичні рекомендації) / Т. Е. Зерова-Любимова, Н. Г. Горovenko – К., 2003. – 23 с.
8. Калиниченко С. Ю. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома де ля Шапелля (синдром XX-male): обзор литературы и описание одного случая заболевания / С. Ю. Калиниченко, Ю. А. Тишова, А. Ю. Асанов и др. // Проблемы репродукции. – 2003. – № 5. – С. 58–65.
9. Курило Л. Ф. Частота и структура хромосомных aberrаций у пациентов с репродуктивной недостаточностью / Л. Ф. Курило // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 10 (64). – С. 41–44.
10. Курило Л. Ф. Уровень нерасхождения хромосом на разных стадиях развития мужских половых клеток человека (обзор литературы) / Л. Ф. Курило, В. О. Шаронин, С. Г. Ворсанова // Проблемы репродукции. – 1998. – № 6. – С. 50–59.
11. Курило Л. Ф. Структура наследственных нарушений репродуктивной системы / Л. Ф. Курило, Л. В. Шилейко, Т. М. Сорокина, Е. М. Гришина // Вест. РАМН. – 2000. – № 2. – С. 32–36.
12. Осипова Г. З. Исследование гена SRY при некоторых нарушениях детерминации пола (ХУ-«чистой» форме дисгенезии гонад, синдроме Шерешевского-Тернера, ХХ – инверсии пола): автореф. дис. на соискание научной степени, канд. мед. наук / Г. З. Осипова – М., Медико-генетический центр РАМН. – 1997. – 24 с.
13. Пендина А. А. Особенности метилирования прицентромерных гетерохроматиновых районов хромосом 1, 9 и 16 у эмбрионов человека / А. А. Пендина, Т. В. Кузнецова, Ю. А. Логинова, В. С. Баранов // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 8. – С. 772–776.
14. Підгорна О. В. Особливості каріотипу подружніх пар з репродуктивними розладами різного походження: автореф. дис. на здобуття науку ступеню, канд. біол. наук: 03.00.15 «Генетика» / О. В. Підгорна – К., 2004. – 21 с.
15. Прокофьева-Бельговская А. А. Гетерохроматические районы хромосом / А. А. Прокофьева-Бельговская – М.: Наука. – 1986. – 411 с.
16. Савельева А. П. Частота нерасхождения хромосом в половых клетках пациентов с нарушением репродуктивной функции / А. П. Савельева, Л. Ф. Курило, Л. В. Шилейко и др. // Проблемы репродукции. – 2001. – № 2. – С. 73–78.
17. Черных В. Б. Y-хромосома, AZF-микроделеции и идиопатическое бесплодие у мужчин (обзор литературы) / В. Б. Черных, Л. Ф. Курило, В. А. Поляков // Проблемы репродукции. – 2001. – № 5. – С. 47–58.
18. Юров И. Ю. Молекулярно – цитогенетическое исследование робертсоновской транслокации 13;14 и синдрома Дауна у ребенка 3-х лет / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, В. В. Монахов и др. // Цитология и генетика. – 2004. – Т. 38, № 6. – С. 54–59.
19. Cozzi J. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient / J. Cozzi, E. Chevret, S. Rousseaux et al. // Hum. Genet. – 1994. – V. 93(1)–P. 32–34.
20. Dernburg A. F. Direct evidence of role for heterochromatin in meiotic chromosome segregation / A. F. Dernburg, J. W. Sedal, R. S. Hawley // Cell. – 1996. – V. 86. – № 1. – P. 135–146.
21. Gravholt C. H. Breakpoints in Robertsonian translocations are localized to satellite 111 DNA by fluorescence in situ hybridization / C. H. Gravholt, U. Fridrich, M. Caprani, A. L. Jorgensen // Genomics. – 1992. – № 14. – P. 924–930.
22. Guttenbach M. Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberration. A review / M. Guttenbach, W. Engel, M. Schmid // Hum. Genet. – 1997. – V. 100, № 1. – P. 1–21.
23. Hristova R. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with asthenoteratozoospermia / R. Hristova, E. Ko, C. Greene et al. // Biol. Reprod. – 2000. – V. 66 – P. 1781–1783.
24. ISCN. An international system for human cytogenetic nomenclature / Eds. L.G. Schaffer, J. McGowan-Jerdan, M. Schmid. – Basel: S. Karqer, 2013. – 137 p.
25. Kim S. R. Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations / S. R. Kim, L. G. Staffer // Genet. Testing. – 2002. – P. 163–168.
26. Munne S. Gamete segregation in female carriers of Robertsonian translocations / S. Munne, T. Escudero, M. Sandalinas, D. Sable, J. Cohen // Cytoqenet. Cell. Genet. – 2000. – V. 90. – P. 303–308.
27. Munne S. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations / S. Munne, M. Sandalinas, T. Escudero et al. // Fertil. Steril. – 2000. – V. 73 – P. 1209–1218.

28. *Sermon K.* Current concepts in preimplantation genetic diagnosis (PGD): a molecular biologist's view / K. Sermon // Hum. Reprod. Update. – 2002. – № 8. – P. 11–20.
29. *Solari A. J.* Synaptonemal complex analysis in human male infertility / A. J. Solari // Eur. J. Histochem. – 1999. – V. 43, № 4. – P. 265–275.
30. *Spriggs E. L.* Aneuploidy in human sperm result of two-color FISH testing centromeric probes for chromosome 1,2, 15,18, X, Y. / E. L. Spriggs, A. W. Rademarker, R. H. Martin // Cytogenet. Cell. Gene. – 1995. – V. 71. – P. 47–53.
31. *Tachdjian G.* Reproductive genetic counselling in nonmosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: case report and review / G. Tachdjian // Hum. Reprod. – 2003. – № 18. – P. 271–275.
32. *Vidal F.* Meiotic and synaptonemal complex studies in 45 subfertile males / F. Vidal // Hum. Genet. – 1982 – V. 60, № 3. – P. 301–304.
33. *Zaraqoza M. V.* Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns / M. V. Zaraqoza, P. A. Jacobs, P. Roqan et al. // Hum. Genet. – 1994. – V. 94 – P. 411–417.

Стаття надійшла до редакції 26.12.2013

О. Б. Полодиенко

Городская детская больница № 1 им. ак. Резника Б.Я.,
лаборатория клинической молекулярно-генетической диагностики,
Дворянская, 10, Одесса 65023, Украина

**ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ У МУЖЧИН СУПРУЖЕСКИХ
ПАР С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКЦИИ**

Резюме

Структурная и числовая реорганизация хромосом у мужчин являются генетическими причинами нарушения репродукции у супругов. Цитогенетическое обследование супружеских пар с нарушением репродуктивной функции позволяет определить хромосомную этиологию бесплодия.

Ключевые слова: нарушения, репродуктивная функция, кариотип, хромосомные аномалии, цитогенетическая диагностика.

О. В. Polodienko

Municipal children's hospital №1 named after academician B. Ya. Reznik,
10, Dvoryanskaya str., Odesa 65023

**CHROMOSOMAL ABERRATIONS OF MEN IN THE MARRIED
COUPLES WITH THE COMPROMISED REPRODUCTIVE
ANAMNESIS**

Summary

The structural and numerical reorganizations of chromosomes of men are the genetic causes of the compromised reproductive function of the spouses. The cytogenetic examination of the married couples with the compromised reproductive function is necessary for either the confirmation or elimination of the chromosomal etiology of sterility.

Key words: compromised, reproductive function, karyotype, chromosomal anomalies, cytogenetic diagnosing.