

Репродуктивный статус и фертильность у мужчин с трисомией 21

Андреева М.В., Черных В.Б., Курило Л.Ф.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Трисомия по хромосоме 21 или синдром Дауна (СД) является одной из наиболее частых хромосомных болезней. В настоящее время средняя продолжительность жизни и уровень социальной адаптации больных с СД возрастают, и некоторые такие пациенты создают свои семьи. В связи с этим становится актуальным изучение состояния репродуктивной системы, гаметогенеза и фертильности пациентов с СД. Спектр клинических проявлений трисомии 21 может варьировать. Для мужчин с СД характерны тяжелые нарушения сперматогенеза, гипогонадизм, снижение либидо и эректильная дисфункция, в связи с чем пациенты с СД долгое время считались бесплодными. Однако опубликовано несколько сообщений о наступлении беременности и рождении здоровых детей от таких мужчин. В связи с высоким риском возникновения анеуплоидии у потомства, а также этическими и социальными проблемами деторождения у таких пациентов необходимо консультирование больных СД и их опекунов по вопросам фертильности и контрацепции.

Ключевые слова: трисомия 21, синдром Дауна, бесплодие, фертильность, половая система, сперматогенез, азооспермия.

Для цитирования: Андреева М.В., Черных В.Б., Курило Л.Ф. Репродуктивный статус и фертильность у мужчин с трисомией 21. *Медицинская генетика* 2021; 20(12): 3-11.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.12.3-11

Автор для корреспонденции: Курило Любовь Федоровна, e-mail: kurilo@med-gen.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.12.2021.

The state of the reproductive system and fertility in men with trisomy 21

Andreeva M.V., Chernykh V.B., Kurilo L.F.

Research Centre for Medical Genetic
1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

Trisomy 21 or Down syndrome (DS) is one of the most common chromosome abnormalities. Currently, the average life expectancy and social adaptation of DS patients are increasing, and some of them start their own families. Hence, it important to study the state of the reproductive system, gametogenesis and fertility of patients with DS. The spectrum of clinical manifestations of trisomy 21 varies significantly. Men with DS often have severe defects of spermatogenesis, hypogonadotropic hypogonadism, decreased libido and erectile dysfunction, and therefore patients with DS have long been considered infertile. However, there are several reports about the onset of pregnancy and the birth of healthy children from these patients. Due to the high risk of aneuploidy in offspring, as well as ethical and social problems of childbearing, fertility and contraception counseling recommended for DS patients and their guardians.

Keywords: trisomy 21, Down syndrome, infertility, fertility, reproductive system, spermatogenesis, azoospermia.

For citation: Andreeva M.V., Chernykh V.B., Kurilo L.F. The state of the reproductive system and fertility in men with trisomy 21. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(12): 3-11. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.12.3-11

Corresponding author: Ljubov F. Kurilo; e-mail: kurilo@med-gen.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 01.12.2021.

Введение

Синдром Дауна (СД) или трисомия по хромосоме 21 является наиболее распространенной хромосомной аномалией и встречается с частотой 1-2:1000 новорожденных [1,2]. Спектр и выраженность клинических проявлений при трисомии 21 могут варьировать. У большинства пациентов наблюдают задержку умственного развития и характерные дисморфии (круглое уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, деформированные ушные раковины и др.). Часто встречаются нарушения сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной систем [2].

У 95% пациентов с СД наблюдают регулярную трисомию 21, причиной которой в большинстве случаев (90%) является нерасхождение по данной паре хромосом в мейозе у матери [3,4]. Риск рождения больного ребенка возрастает с увеличением возраста матери и в меньшей степени зависит от возраста отца [5]. Около 69% случаев нерасхождений хромосом 21, ведущих к зачатию и рождению детей с СД, происходят во время материнского мейоза I, около 22% – во время материнского мейоза II, около 3% – во время отцовского мейоза II и около 2% – во время мейоза I у отца. В остальных 4% случаев трисомия 21 возникает в результате ошибок расхождения хромосом при митотических делениях на ранних стадиях развития эмбриона, т.е. является постзиготической мутацией [6,7]. Регулярная (не мозаичная) трисомия 21 в большинстве случаев возникает спорадически (случайно), *de novo*, и вероятность повторного рождения ребенка с СД у молодых женщин с нормальным кариотипом является низким [3].

Около 4% случаев СД составляет транслокационная форма трисомии 21. При этом в ¾ случаев она также возникает *de novo*, а в ¼ случаев является наследуемой (3% и 1% случаев СД, соответственно) [3]. Мозаичная форма трисомии 21 составляет около 2% лиц с клинически диагностированным СД. При мозаичной форме трисомии по хромосоме 21 клинические проявления могут значимо варьировать: от сравнимых с таковыми у лиц с регулярной формой СД до почти нормального фенотипа [8]. Пациенты с мозаичной формой трисомии 21 имеют более сохраненный интеллект и лучше социализированы [9].

До настоящего времени большинство исследований у пациентов с СД были направлены на изучение врожденных пороков (сердца, желудочно-кишечного тракта и др.), нарушений постнатального развития, а также клеточного и гуморального иммунитета. Благодаря успехам современной медицины средняя продолжительность жизни больных с СД увеличилась и в развитых странах составляет около 60 лет, а развитие спе-

циальных обучающих программ позволяет некоторым пациентам вести самостоятельную жизнь, работать и создавать семьи [10]. В связи с этим становится актуальным изучение состояния репродуктивной системы и фертильности пациентов с СД. Состояние половой системы и фертильность при трисомии 21 более изучены у пациентов женского, чем мужского пола. Опубликованы данные о фертильности и рождении детей от пациенток с СД [11]. Мужчины с трисомией 21 долгое время считались бесплодными, однако согласно исследованиям последних лет, даже больные с регулярной формой СД могут быть фертильны. В статье представлены данные литературы по состоянию репродуктивной системы и фертильности у мужчин с трисомией 21, а также о случаях наступления беременностей и рождении детей от таких пациентов.

Состояние репродуктивной системы у мужчин с трисомией 21

Уровни гормонов и состояние репродуктивной системы

Пациенты мужского пола с СД часто имеют повышенные уровни фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и нормальный уровень тестостерона (Т) [12-14]. Нормальная концентрация Т в крови при значительно повышенных уровнях ЛГ и ФСГ свидетельствует о первичном поражении гонад и недостаточной функции клеток Лейдига [14]. Некоторые авторы сообщают о сниженном уровне Т [15, 16]. Поскольку продукция Т зависит от объема тестикулярной ткани, существенное значение имеют размер яичек, наличие или отсутствие гипоплазии тестикул, степень ее выраженности. У пациентов с СД показана отрицательная корреляция между уровнем гонадотропинов и объемом яичек [13,17]. Вероятно, поражение гонад при этом может прогрессировать с возрастом, так как многие исследования показывают, что в детском и подростковом возрасте у пациентов с СД клетки Лейдига функционируют нормально [14, 18]. Уровни ФСГ, ЛГ и Т у мальчиков-подростков с СД могут быть такие же, как у здоровых подростков во время полового созревания [19]. В работе Campbell с соавт. повышенный уровень ЛГ выявлен только у пациентов старше 30 лет, и с возрастом уровень ЛГ и ФСГ повышался [20]. Показано, что у мужчин с СД наблюдали нормальное половое созревание, однако с возрастом яички подвергаются атрофии [21].

Некоторые авторы отмечают у мужчин с СД повышенную частоту нарушений мочеполовой системы [22]. В ряде исследований у пациентов с трисомией 21 выявлен сниженный объем яичек [14,15,17,20], в то время как

другие авторы сообщают о нормальных размерах тестикул при СД [12, 19, 23]. Следует отметить, что важно учитывать межиндивидуальные различия по данному параметру. Например, показано, что средний объем тестикул в анализируемой группе пациентов с СД может быть сопоставим с нормой, но у 20-30% пациентов встречается сниженный объем яичек [13,16]. Одним из факторов, приводящих к гипоплазии тестикул, является нарушение развития и неопущение яичек в мошонку у плода. Согласно некоторым исследованиям, у пациентов с СД чаще, чем в общей популяции встречается крипторхизм [24]. Крипторхизм может быть вызван нарушением развития гонад по мужскому типу в эмбриональный или фетальный периоды, либо возникать вследствие дефектов опускания яичка в мошонку. Эти аномалии могут способствовать нарушению дифференцировки соматических и половых клеток в тестикулярной ткани, вызывая нарушение сперматогенеза и мужской фертильности, а также онкогенную активность. Показано, что у мужчин с СД повышен риск развития рака яичка [25, 26]. Предполагают, что избыток гонадотропных гормонов и повышенная экспрессия онкогена *ETS2*, локализованного на хромосоме 21 (локус 21q22.2), вызванная увеличением дозы (трипликацией) данного гена, могут вызывать у пациентов с СД предрасположенность к развитию герминогенных опухолей [25].

Половая активность

Половое созревание у пациентов с СД наступает позднее, чем у здоровых мужчин [16]. У мужчин с трисомией 21 интерес к противоположному полу и вопросам секса снижен по сравнению со здоровыми сверстниками. У них часто встречается эректильная дисфункция (неспособность достичь эрекции), а также нарушение эякуляции [27]. Только около половины (57%) пациентов с СД в возрасте 21–28 лет были сексуально активны, мастурбировали, испытывали влечение к другому полу и желание вступить в брак [16].

Возможно, что сексуальная активность при СД у пациентов мужского пола связана не только с уровнем гормонов, но и с состоянием сердечно-сосудистой системы. Известно, что эректильную дисфункцию рассматривают как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Было установлено, что фертильный мужчина с трисомией 21 не имел каких-либо нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [29].

Кроме того, следует учитывать, что пациенты с разными формами СД (регулярной или мозаичной) отличаются по выраженности фенотипических проявлений. Мужчины и женщины с мозаичной формой СД чаще, чем пациенты с регулярной трисомией 21, вступают в брак и/или заводят детей [30].

Состояние сперматогенеза, данные спермиологических исследований

В связи с рядом причин (умственная отсталость, эректильная дисфункция и др.) получение эякулята от пациентов с СД представляет определенную трудность, поэтому данные по сперматологическим показателям пациентов с трисомией 21 малочисленны. Более половины мужчин с СД (57%) не смогли сдать эякулят для исследования [27]. Из 9 обследованных пациентов у 4 человек диагностировали азооспермию (отсутствие сперматозоидов в эякуляте), и у 5 – олигозооспермию (сниженную концентрацию сперматозоидов); средний объем эякулята также был снижен [27]. При этом имеются сообщения об отсутствии у некоторых мужчин с трисомией 21 тяжелых форм патозооспермии вплоть до наличия нормозооспермии у некоторых пациентов [31].

Гистологическая картина биоптата яичек у мужчин с СД вариабельна в отношении поражения герминативного эпителия и интерстициальной ткани. При анализе извитых семенных канальцев у пациентов с СД описаны как нарушения сперматогенеза – мейотический блок [32, 36] и гипосперматогенез [34], так и нормальный сперматогенез [23]. Предполагают, что блок сперматогенеза и, как следствие, стерильность мужчин с СД могут быть обусловлены ассоциацией дополнительной хромосомы 21 и полового бивалента в профазе мейоза [33]. Следует отметить, что число пациентов, у которых выполнен анализ биоптатов, крайне мало: в двух работах обследовано по одному пациенту [32, 33], в одной – два пациента [23], и в одной – три пациента [34]. В доступной нам литературе не обнаружено публикаций по исследованию анеуплоидии в сперматозоидах методом FISH.

Поскольку пациенты с СД могут иметь другие причины или факторы нарушения сперматогенеза, и одной из частых генетических причин азооспермии являются микроделеции хромосомы Y, некоторые авторы исследовали их встречаемость у мужчин с СД. Так, у 22 пациентов с СД проведен поиск микроделений в локусе AZF и делеции не были обнаружены, однако, к сожалению, анализ эякулята в данной работе не проводили [35]. Также не было найдено делеций локуса AZF и у одного пациента с мозаичной формой трисомии 21 и азооспермией [36].

Случаи доказанной фертильности у мужчин с регулярной формой СД

Долгое время мужчины с СД считались бесплодными, однако это верно не для всех пациентов с трисомией 21. В доступной нам научной литературе найдены публикации, в которых представлены сведения о четырех мужчинах с регулярной формой СД, бере-

менность у партнерш которых наступила естественным путем [11, 29, 31, 37, 38] (табл. 1). У этих пациентов выявлены нормозооспермия и отсутствие признаков гипогонадизма [31, 37], нормальные уровни ЛГ, ФСГ и Т [29, 37]. Во всех случаях отцовство пациентов с СД доказано молекулярно-генетическими методами. От двух из этих мужчин зачатие наступало дважды. У партнерши одного из них первая беременность завершилась спонтанным прерыванием, а вторая – рождением здорового ребенка [11, 38]. У второго мужчины родились два здоровых сына (без СД) [29]. Бере-

менности от двух других мужчин с СД также завершились рождением здоровых детей [31, 37].

В Дании с 1980 по 2008 год было зарегистрировано 8 случаев рождения детей от 6 мужчин с СД, из них 5 мужчин имели регулярную форму трисомии 21 и один – мозаичную форму заболевания. Случаев рождения детей от мужчин с транслокационной формой СД зарегистрировано не было. Все рожденные дети здоровы [30]. Поскольку информация о рождении детей получена из регистра данных о рождении и актов гражданского состояния Да-

Таблица 1

Описанные случаи наступления беременностей от мужчин с трисомией 21

Источник	Сведения о пациенте и партнерше	Количество беременностей и их исходы
Беременности, наступившие естественным путем		
Sheridan с соавт., 1989 [11]; Bobrow с соавт., 1992 [38].	Мужчина 29 лет с характерными признаками СД. 47,XY,+21[51] (лимфоциты периферической крови); 47,XY,+21[101] (фибробласты кожи) У партнерши нормальный женский кариотип (46,XX), умственная отсталость	Наступили две беременности. Первая беременность закончилась спонтанным прерыванием (после биопсии ворсин хориона на фоне кровотечения и нарушений рекомендаций врачей по воздержанию от половых сношений во время беременности). При исследовании плод 16-17 недель с нормальным мужским кариотипом (46,XY) без признаков патологии. Вторая беременность закончилась родами здорового мальчика.
Zuhlke с соавт., 1994 [31]	Мужчина 29 лет с характерными признаками СД. 47,XY+21 (лимфоциты периферической крови), анализ кариотипа выполнен дважды. Партнерша с умственной отсталостью, кариотип не указан.	Наступила одна беременность, закончившаяся родами, здоровая девочка.
Pradhan с соавт., 2006 [37]	Мужчина 26 лет с характерными признаками СД. 47,XY,+21 (лимфоциты периферической крови), анализ кариотипа выполнен дважды. Партнерша – здоровая женщина, 22 года	Наступила одна беременность, закончившаяся родами, здоровый мальчик.
Jazayeri с соавт., 2020 [29].	Мужчина 36 лет с характерными признаками СД. 47,XY,+21 (лимфоциты периферической крови) Информация о партнерше отсутствует. Обратились за консультацией перед рождением второго ребенка, первый ребенок здоров.	Наступили две беременности, закончившиеся родами двух здоровых сыновей.
Рождение детей/наступление беременностей с помощью экстракорпорального оплодотворения		
Aghajanova с соавт., 2015, 2016 [39,40].	Мужчина 29 лет с характерными признаками СД. 47,XY,+21[30] Партнерша 26 лет, кариотип 46,XX, без умственной отсталости	В результате программы ЭКО/ИКСИ + ПГТ-А наступила одна беременность, которая завершилась родами, здоровый мальчик. После повторного обращения в центр репродукции женщине были перенесены две blastocysts с кариотипом 46,XX. Уровень ХГЧ в сыворотке женщины указывал на развитие беременности, дальнейшая информация о беременности и ее исходе отсутствует.
Kim с соавт., 2001 [41].	Мужчина 30 лет без явных признаков СД и врожденных пороков развития. Кариотип mos 47,XY,+21[7]/46,XY[33] (лимфоциты периферической крови). Тератозооспермия – 100% сперматозоидов с круглой головкой (по данным светооптической и электронной микроскопии). Партнерша 29 лет, кариотип не указан	В результате программы ЭКО/ИКСИ наступила одна беременность, которая завершилась родами, здоровая девочка.

нии, сведения о способе зачатия отсутствуют, однако можно предполагать, что проводилось предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) или пренатальный скрининг с выполнением инвазивной диагностики.

Опубликованы сведения о рождении здорового ребенка после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО/ICSI) ооцитов здоровой женщины сперматозоидами пациента с регулярной формой трисомии 21 [39,40]. При этом предимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А), выполненное на образцах трофэктодермы, выявило в 12 из 13 (92%) бластоцист нормальный кариотип [39]. Кроме того, описан случай рождения ребенка с нормальным кариотипом с помощью ЭКО/ICSI при использовании гамет от пациента с мозаичной формой СД и глобулозооспермией [41].

Обсуждение

Синдром Дауна характеризуется широким спектром фенотипических нарушений и их различной выраженностью. В то время как когнитивные нарушения, мышечная гипотония при рождении и дисморфии присутствуют в разной степени у всех больных, большинство ассоциированных с СД патологических признаков и заболеваний проявляются только у части пациентов. СД — частая аутосомная анеуплоидия, совместимая с живорождением. Вероятно, выживаемости таких пациентов способствует относительно низкая плотность генов на хромосоме 21, которые у пациентов СД представлены в геноме в 3-х копиях. Предполагают, что количество генов, оказывающих влияние на клинические проявления СД, значительно ниже, чем их общее количество на хромосоме. На данный момент не известно, участвуют ли только несколько генов хромосомы 21 с большим фенотипическим эффектом в определении фенотипа СД или же фенотип является результатом взаимодействия нескольких генов с умеренным эффектом [42]. Предполагают, что наиболее чувствительные к дозе гены хромосомы 21 вовлечены в генез постоянных признаков СД, в то время как нечувствительные с меньшей вероятностью участвуют в формировании патологического фенотипа СД [43].

Несмотря на то, что большинство мужчин с СД имеют тяжелые нарушения сперматогенеза, в литературе описано несколько доказанных случаев рождения детей от мужчин с регулярной формой СД, беременность от которых наступила естественным путем.

Теоретический риск рождения ребенка с трисомией 21 у пациентов с СД составляет 50%, и у фертильных женщин с СД рождаются как больные СД, так и здо-

ровые дети [11], однако во всех описанных в литературе случаях беременности от мужчин с регулярной формой СД, кариотип рожденных детей был нормальным. Данный феномен, несомненно, требует дальнейшего изучения. Возможными объяснениями могут быть как малый объем выборки, искажающий истинную картину, так и специальные биологические механизмы, препятствующие созреванию мужских гамет с аномальным набором хромосом, а также вызывающие коррекцию трисомии у эмбриона на ранних стадиях развития. Предполагают, что механизмы удаления анеуплоидных незрелых половых клеток (прегаметический отбор) в процессе сперматогенеза более эффективны, чем при оогенезе [44]. Показано, что у мужчин с численными аномалиями гоносом (47,XY, 47,XXY) соотношение гамет с одной половой хромосомой (23,X или 23,Y) было близко к нормальному 1:1 (около 50%) [45,46]. Эти данные свидетельствуют, что у мужчин с аномалиями половых хромосом в соматических клетках, половые клетки подвергаются действию механизмов селективного отбора, направленного против клеток с хромосомным дисбалансом. Можно предположить, что аналогичный отбор проходят и половые клетки мужчин с СД, однако согласно имеющимся у нас сведениям, цитогенетические исследования на сперматозоидах мужчин с СД не проводили, и данная гипотеза нуждается в проверке. В литературе описано несколько случаев рождения детей с регулярной формой СД от фенотипически нормальных отцов с низкоуровневым мозаицизмом по хромосоме 21, выявленным после рождения больного ребенка [47], а также рождение умственно отсталой дочери с мозаичной формой СД от отца с мозаичной формой трисомии 21 [48] (табл. 2). Описан случай рождения двух здоровых детей от мужчины с нормальным фенотипом и мозаицизмом по хромосоме 21 в первом браке и бесплодием во втором браке, вызванным азооспермией [36], но данные, подтверждающие отцовство, в работе не представлены.

При анализе рождаемости от мужчин с трисомией 21 также следует учитывать медико-социальные факторы. Возможно, что не все случаи отцовства мужчин с СД официально задокументированы, и, напротив, официально оформленное отцовство не является фактическим. Несмотря на сообщения о рождении только здоровых детей от мужчин с СД, не следует недооценивать риск рождения ребенка с трисомией 21. Не исключено, что случаи рождения больных детей от мужчин с регулярной формой трисомии 21 имели место, но не были описаны в литературе. Многие аспекты нарушения фертильности и сперматогенеза при СД до настоящего времени остаются неизученными, и необходимы дальнейшие исследования. Этиче-

ские проблемы рождения и воспитания детей пациентами с СД являются сложным вопросом и требуют отдельного рассмотрения.

Заключение

Для СД характерны множественные врожденные аномалии, в том числе нарушение развития и функции органов репродуктивной системы. Для многих пациентов мужского пола с трисомией 21 характерны гипогонадизм, снижение либидо и эректильная

дисфункция, выраженные нарушения сперматогенеза, первичное бесплодие вследствие азооспермии или олигозооспермии. В связи с этим мальчики-подростки и мужчины с СД нуждаются в обязательном наблюдении уролога-андролога. Выраженная фенотипическая вариабельность, наблюдаемая у пациентов, проявляется и в отношении состояния органов половой системы, репродуктивной функции и фертильности. У мужчин с трисомией 21 может быть сохраненный или частично сохраненный сперматогенез, и такие пациенты могут быть фертильны. В связи с тем, что мнение

Таблица 2

Описания случаев рождения детей от мужчин с мозаичной формой трисомии 21

Источник	Сведения о мужчине (пациенте)	Сведения о партнерше	Сведения о рожденных детях
Walker, Ising, 1969 [48].	Кариотип по лимфоцитам периферической крови (анализ выполнен дважды): 1) mos 46,XY[9]/47,XY+G[1] 2) mos 46,XY[14]/47,XY+G[6] Указано фенотипическое сходство с дочерью.	Кариотип по лимфоцитам периферической крови 46,XX (анализ выполнен дважды).	Девочка с умственной отсталостью. Кариотип по лимфоцитам периферической крови (анализ выполнен дважды): 1) 46,XX 2) mos 46,XX[17]/47,XX+G[3]
Hsu с соавт., 1971 [47].	Возраст 24 года (на момент рождения первого ребенка с СД). Фенотипически СД не выражен. Кариотип 46,XY[20] (лимфоциты периферической крови); mos 45,X[2]/46,XY[84]/47,XY+G[7] (фибробласты кожи); mos 46,XY[48]/47,XY+G[2] (тестикулярные фибробласты). Также исследованы метафазные хромосомы в 21 сперматоците I и 13 сперматогонияльных клетках. 18 из 21 сперматоцита I в диакинезе содержали 23 бивалента и 2 сперматоцита имели дополнительный унивалент G. В сперматогониях в 10 из 13 метафаз обнаружено 46 хромосом и в 3 клетках – 47 хромосом.	Возраст партнерши 20 лет, Кариотип 46,XX[20] (лимфоциты периферической крови); mos 45,X[2]/46,XX[70] (фибробласты кожи)	Родились 3 ребенка. Одна фенотипически нормальная девочка (кариотип не исследован) и двое детей с СД: девочка и мальчик – кариотипы по лимфоцитам периферической крови 47,XX+21[20] и 47,XY+21[20], соответственно.
	Возраст пациента 21 год. Фенотипически СД не выражен. Кариотип mos 46,XY[47]/47,XY+G[3] (лимфоциты периферической крови)	Возраст партнерши 22 года. Кариотип 46,XX[20] (лимфоциты периферической крови)	Мальчик с СД, кариотип 47,XY+21[20] (лимфоциты периферической крови)
	Возраст пациента 30 лет. Фенотипически СД не выражен. Кариотип mos 46,XY[41]/47,XY+G[2] (лимфоциты периферической крови); mos 46,XY[48]/47,XY+G[2] (фибробласты кожи)	Возраст партнерши 28 лет. Кариотип 46,XX[20] (лимфоциты периферической крови)	Мальчик с СД, кариотип 47,XY+21[20] (лимфоциты периферической крови)
Lu с соавт., 2005 [36].	Мужчина 41 год. Фенотипически СД не выражен. Наружные половые органы нормально развитые, по мужскому типу. Азооспермия. Гипернадотропный гипогонадизм. Кариотип mos 47,XY+21[3]/46,XY[47] (лимфоциты периферической крови). Кариотип по результатам FISH анализа (лимфоциты периферической крови) – mos 47,XY+21(3%)/46,XY(97%). Микроделетий хромосомы Y в локусе AZF не обнаружено.	По первой партнерше нет данных, у второй партнерши признаков нарушения фертильности не обнаружено. В браке со второй партнершей бесплодие в течение 4 лет.	Два здоровых ребенка родились у первой жены (возраст мужчины на момент родов 25 и 29 лет, соответственно). Сведения о подтверждении отцовства молекулярно-генетическими методами в публикации отсутствует.

о стерильности мужчин с СД широко распространено, необходимо информирование врачей различных специальностей о возможной сохранности репродуктивной функции у пациентов с СД. Пациенты, их родители и опекуны должны быть проинформированы о возможности наступления беременности и способах контрацепции. В связи с высоким риском возникновения анеуплоидии у потомства таких пациентов показано проведение дородовой генетической диагностики.

Литература

- Canfield M.A., Honein M.A., Yuskiv N. et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006 Nov;76(11):747-56. doi: 10.1002/bdra.20294.
- Vogel and Motulsky's Human genetics: Problems and approaches. 4th ed. / ed. by M.R.Speicher, S.E.Antonarakis, A.G.Motulsky. Heidelberg: Springer, 2010. doi:10.1007/978-3-540-37654-5
- Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th Ed. New York: Oxford University Press, 2018. — 714 p.
- Nicolaidis P., Petersen M.B. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):313-9. doi: 10.1093/humrep/13.2.313.
- Sherman S.L., Freeman S.B., Allen E.G., Lamb N.E. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):273-80. doi: 10.1159/000086900.
- Antonarakis S.E., Avramopoulos D., Blouin J.L. et al. Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet.* 1993 Feb;3(2):146-50. doi: 10.1038/ng0293-146.
- Hassold T., Hall H., Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet.* 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R203-8. doi: 10.1093/hmg/ddm243.
- Papavassiliou P., Charalsawadi C., Rafferty K., Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A.* 2015 Jan;167A(1):26-39. doi: 10.1002/ajmg.a.36861.
- Fishler K. Koch R., Donnell G.N. Comparison of mental development in individuals with mosaic and trisomy 21 Down's syndrome. *Pediatrics.* 1976 Nov;58(5):744-8. PMID: 135957.
- Glasson E.J., Sullivan S.G., Hussain R. et al. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet.* 2002 Nov;62(5):390-3. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.620506.x.
- Sheridan R., Llerena J. Jr., Matkins S et al. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet.* 1989 May;26(5):294-8. doi: 10.1136/jmg.26.5.294.
- Horan R.F., Beitins I.Z., Bode H.H. LH-RH testing in men with Down's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1978 Jul;88(3):594-600. doi: 10.1530/acta.0.0880594.
- Hasen J., Boyar R.M., Shapiro L.R. Gonadal function in trisomy 21. *Horm Res.* 1980;12(6):345-50. doi: 10.1159/000179141.
- Hsiang Y.H., Berkovitz G.D., Bland G.L. et al. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1987 Jun;27(2):449-58. doi: 10.1002/ajmg.1320270223.
- Suzuki K., Nakajima K., Kamimura S. et al. Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down syndrome. *Int J Urol.* 2010 Dec;17(12):1008-10. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02621.x.
- Attia A.M., Ghanayem N.M., El Naqeeb H.H. Sexual and reproductive functions in men with Down's syndrome. *Menoufia Med J* 2015;28:471-6. Available from: <http://www.mmj.eg.net/text.asp?2015/28/2/471/163904>
- Arnell H., Gustafsson J., Ivarsson S.A., Annerén G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 1996 Sep;85(9):1102-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14225.x.
- Castro-Magana M., Angulo M., Collipp P.J. et al. Paradoxical Association of Central Precocious Puberty and Hypergonadotropic Hypogonadism in 3 Patients with Klinefelter, Down, and Turner Syndrome. *J Pediatr Endocrinol.* 1985; 1(1): 61-9. doi: 10.1515/JPEM.1985.1.1.61
- Pueschel S.M., Orson J.M., Boylan J.M., Pezzullo J.C. Adolescent development in males with Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1985 Mar;139(3):236-8. doi: 10.1001/archpedi.1985.02140050030014.
- Campbell W.A., Lowther J., McKenzie I., Price W.H. Serum gonadotrophins in Down's syndrome. *J Med Genet.* 1982 Apr;19(2):98-9. doi: 10.1136/jmg.19.2.98.
- Parizot E., Dard R., Janel N., Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *J Assist Reprod Genet.* 2019 Jun;36(6):1063-1067. doi: 10.1007/s10815-019-01457-2.
- Mercer E.S., Broecker B., Smith E.A. et al. Urological manifestations of Down syndrome. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1250-3. doi: 10.1097/01.ju.0000112915.69436.91.
- Kjessler B., De la Chapelle A. Meiosis and spermatogenesis in two postpubertal males with Down's syndrome: 47, XY, G+. *Clin Genet.* 1971;2(1):50-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.1971.tb00255.x.
- Chew G., Hutson J.M. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in trisomy 21: a 10 year retrospective review. *Pediatr Surg Int.* 2004 Oct;20(10):744-7. doi: 10.1007/s00383-004-1290-8.
- Satgé D., Sascó A.J. Curé H., Leduc B. et al. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer.* 1997 Sep 1;80(5):929-35.
- Hafeez S., Singhera M., Huddart R. Exploration of the treatment challenges in men with intellectual difficulties and testicular cancer as seen in Down syndrome: single centre experience. *BMC Med.* 2015 Jun 26;13:152. doi: 10.1186/s12916-015-0386-4.
- Stearns P.E., Droulard K.E., Sahhar F.H. Studies bearing on fertility of male and female mongoloids. *Am J Ment Defic.* 1960 Jul;65:37-41. PMID: 13833938.
- Ибишев Х.С., Хрипун И.А., Гусова З.Р. и др. Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин (Обзор литературы). *Урология* 2014; 6: 104-7.
- Jazayeri O., Gorjizadeh N. A male Down syndrome with two normal boys: Cytogenetic, paternity and andrological investigations. *Andrologia.* 2020 Apr;52(3):e13521. doi: 10.1111/and.13521.
- Zhu J.L., Obel C., Hasle H. et al. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. *Am J Med Genet A.* 2014 Jan;164A(1):36-41. doi: 10.1002/ajmg.a.36272.
- Zühlke C., Thies U., Bräulke I. et al. Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clin Genet.* 1994 Oct;46(4):324-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04171.x.
- Sasaki M. Meiosis in a male with Down's syndrome. *Chromosoma.* 1965 Jun 28;16(6):652-7. doi: 10.1007/BF00285114.
- Johannisson R., Gropp A., Winking H. et al. Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. *Hum Genet.* 1983;63(2):132-8. doi: 10.1007/BF00291532.
- Schröder J., Lydecken K., De la Chapelle A. Meiosis and spermatogenesis in G-trisomic males. *Humangenetik.* 1971;13(1):15-24. doi: 10.1007/BF00446409.
- Yasin S.R., Tahtamouni L.H., Najeeb N.S. et al. Genomic integrity of the Y chromosome sequence-tagged-sites in infertile and Down syndrome Jordanian males. *Andrologia.* 2014 Sep;46(7):770-6. doi: 10.1111/and.12147.
- Lu G.H., Edwards J.G., Whitman-Elia G. et al. Constitutional mosaic trisomy 21 and azoospermia: a case report. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2005 Feb 18;37(1):94-5.
- Pradhan M., Dalal A., Khan F., Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertil Steril.* 2006 Dec;86(6):1765.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.071.

38. Bobrow M., Barby T., Hajianpour A. et al. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet.* 1992 Feb;29(2):141. doi: 10.1136/jmg.29.2.141.
39. Aghajanova L., Popwell J.M., Chetkowski R.J., Herndon 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 Sep;32(9):1409-13. doi: 10.1007/s10815-015-0525-z.
40. Aghajanova L., Popwell J.M., Chetkowski R.J., Herndon C.N. Birth of a healthy child after pre-implantation genetic screening of embryos from sperm of a man with nonmosaic Down syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2016 May;33(5):675. doi: 10.1007/s10815-016-0688-2.
41. Kim S.T., Cha Y.B., Park J.M., Gye M.C. Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):445-7. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01698-8.
42. Antonarakis S.E., Skotko B.G., Rafii M.S., Strydom A. et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.
43. Prandini P., Deutsch S., Lyle R. et al. Natural gene-expression variation in Down syndrome modulates the outcome of gene-dosage imbalance. *Am J Hum Genet.* 2007 Aug;81(2):252-63. doi: 10.1086/519248.
44. Martin R.H. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online.* 2008 Apr;16(4):523-31. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60459-2.
45. Martin R.H., McInnes B., Rademaker A.W. Analysis of aneuploidy for chromosomes 13, 21, X and Y by multicolour fluorescence in situ hybridisation (FISH) in a 47,XXY male. *Zygote.* 1999 May;7(2):131-4. doi: 10.1017/s0967199499000489.
46. Rives N., Joly G., Machy A. et al. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod.* 2000 Feb;6(2):107-12. doi: 10.1093/molehr/6.2.107.
47. Hsu L.Y., Gertner M., Leiter E., Hirschhorn K. Paternal trisomy 21 mosaicism and Down's syndrome. *Am J Hum Genet.* 1971 Nov;23(6):592-601. PMID: 4257130; PMCID: PMC1706744.
48. Walker F.A., Ising R. Mosaic Down's syndrome in a father and daughter. *Lancet.* 1969 Feb 15;1(7590):374. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91340-3.
7. Hassold T., Hall H., Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet.* 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R203-8. doi: 10.1093/hmg/ddm243.
8. Papavassiliou P., Charalsawadi C., Rafferty K., Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A.* 2015 Jan;167A(1):26-39. doi: 10.1002/ajmg.a.36861.
9. Fishler K. Koch R., Donnell G.N. Comparison of mental development in individuals with mosaic and trisomy 21 Down's syndrome. *Pediatrics.* 1976 Nov;58(5):744-8. PMID: 135957.
10. Glasson E.J., Sullivan S.G., Hussain R. et al. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet.* 2002 Nov;62(5):390-3. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.620506.x.
11. Sheridan R., Llerena J. Jr., Matkins S et al. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet.* 1989 May;26(5):294-8. doi: 10.1136/jmg.26.5.294.
12. Horan R.F., Beitins I.Z., Bode H.H. LH-RH testing in men with Down's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1978 Jul;88(3):594-600. doi: 10.1530/acta.0.0880594.
13. Hasen J., Boyar R.M., Shapiro L.R. Gonadal function in trisomy 21. *Horm Res.* 1980;12(6):345-50. doi: 10.1159/000179141.
14. Hsiang Y.H., Berkovitz G.D., Bland G.L. et al. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1987 Jun;27(2):449-58. doi: 10.1002/ajmg.1320270223.
15. Suzuki K., Nakajima K., Kamimura S. et al. Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down syndrome. *Int J Urol.* 2010 Dec;17(12):1008-10. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02621.x.
16. Attia A.M., Ghanayem N.M., El Naqeb H.H. Sexual and reproductive functions in men with Down's syndrome. *Menoufia Med J* 2015;28:471-6. Available from: <http://www.mmj.eg.net/text.asp?2015/28/2/471/163904>
17. Arnell H., Gustafsson J., Ivarsson S.A., Annerén G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 1996 Sep;85(9):1102-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14225.x.
18. Castro-Magana M., Angulo M., Collipp P.J. et al. Paradoxical Association of Central Precocious Puberty and Hypergonadotropic Hypogonadism in 3 Patients with Klinefelter, Down, and Turner Syndrome. *J Pediatr Endocrinol.* 1985; 1(1): 61-9. doi: 10.1515/JPEM.1985.1.1.61
19. Pueschel S.M., Orson J.M., Boylan J.M., Pezzullo J.C. Adolescent development in males with Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1985 Mar;139(3):236-8. doi: 10.1001/archpedi.1985.02140050030014.
20. Campbell W.A., Lowther J., McKenzie I., Price W.H. Serum gonadotrophins in Down's syndrome. *J Med Genet.* 1982 Apr;19(2):98-9. doi: 10.1136/jmg.19.2.98.
21. Parizot E., Dard R., Janel N., Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *J Assist Reprod Genet.* 2019 Jun;36(6):1063-1067. doi: 10.1007/s10815-019-01457-2.
22. Mercer E.S., Broecker B., Smith E.A. et al. Urological manifestations of Down syndrome. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1250-3. doi: 10.1097/01.ju.0000112915.69436.91.
23. Kjessler B., De la Chapelle A. Meiosis and spermatogenesis in two postpubertal males with Down's syndrome: 47, XY, G+. *Clin Genet.* 1971;2(1):50-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.1971.tb00255.x.
24. Chew G., Hutson J.M. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in trisomy 21: a 10 year retrospective review. *Pediatr Surg Int.* 2004 Oct;20(10):744-7. doi: 10.1007/s00383-004-1290-8.
25. Satgé D., Sascó A.J., Curé H., Leduc B. et al. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer.* 1997 Sep 1;80(5):929-35.
26. Hafeez S., Singhera M., Huddart R. Exploration of the treatment challenges in men with intellectual difficulties and testicular cancer as seen in Down syndrome: single centre experience. *BMC Med.* 2015 Jun 26;13:152. doi: 10.1186/s12916-015-0386-4.
27. Stearns P.E., Droulard K.E., Sahhar F.H. Studies bearing on fertility of male and female mongoloids. *Am J Ment Defic.* 1960 Jul;65:37-41. PMID: 13833938.

References

1. Canfield M.A., Honein M.A, Yuskiv N. et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006 Nov;76(11):747-56. doi: 10.1002/bdra.20294.
2. Vogel and Motulsky's Human genetics: Problems and approaches. 4th ed. / ed. by M.R.Speicher, S.E.Antonarakis, A.G.Motulsky. Heidelberg: Springer, 2010. doi:10.1007/978-3-540-37654-5
3. Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th Ed. New York: Oxford University Press, 2018. — 714 p.
4. Nicolaidis P., Petersen M.B. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):313-9. doi: 10.1093/humrep/13.2.313.
5. Sherman S.L., Freeman S.B., Allen E.G., Lamb N.E. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4): 273-80. doi: 10.1159/000086900.
6. Antonarakis S.E., Avramopoulos D., Blouin J.L. et al. Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet.* 1993 Feb;3(2):146-50. doi: 10.1038/ng0293-146.

28. Ibishev H.S., Hripun I.A., Gusova Z.R. et al. Problema deficita testosterona i jerektil'noj disfunkcii u muzhchin (Obzor literatury) [Problems of testosterone deficiency and erectile dysfunction in men (literature review)]. *Urologiya [Urologiia]* 2014;6: 104-7. (In Russ.)
29. Jazayeri O., Gorjizadeh N. A male Down syndrome with two normal boys: Cytogenetic, paternity and andrological investigations. *Andrologia*. 2020 Apr;52(3):e13521. doi: 10.1111/and.13521.
30. Zhu J.L., Obel C., Hasle H. et al. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan;164A(1):36-41. doi: 10.1002/ajmg.a.36272.
31. Zühlke C., Thies U., Braulke I. et al. Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clin Genet*. 1994 Oct;46(4):324-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04171.x.
32. Sasaki M. Meiosis in a male with Down's syndrome. *Chromosoma*. 1965 Jun 28;16(6):652-7. doi: 10.1007/BF00285114.
33. Johannisson R., Gropp A., Winking H. et al. Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. *Hum Genet*. 1983;63(2):132-8. doi: 10.1007/BF00291532.
34. Schröder J., Lydecken K., De la Chapelle A. Meiosis and spermatogenesis in G-trisomic males. *Humangenetik*. 1971;13(1):15-24. doi: 10.1007/BF00446409.
35. Yasin S.R., Tahtamouni L.H., Najeeb N.S. et al. Genomic integrity of the Y chromosome sequence-tagged-sites in infertile and Down syndrome Jordanian males. *Andrologia*. 2014 Sep;46(7):770-6. doi: 10.1111/and.12147.
36. Lu G.H., Edwards J.G., Whitman-Elia G. et al. Constitutional mosaic trisomy 21 and azoospermia: a case report. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005 Feb 18;37(1):94-5.
37. Pradhan M., Dalal A., Khan F., Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertil Steril*. 2006 Dec;86(6):1765.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.071.
38. Bobrow M., Barby T., Hajianpour A. et al. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet*. 1992 Feb;29(2):141. doi: 10.1136/jmg.29.2.141.
39. Aghajanova L., Popwell J.M., Chetkowski R.J., Herndon 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 Sep;32(9):1409-13. doi: 10.1007/s10815-015-0525-z.
40. Aghajanova L., Popwell J.M., Chetkowski R.J., Herndon C.N. Birth of a healthy child after pre-implantation genetic screening of embryos from sperm of a man with nonmosaic Down syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2016 May;33(5):675. doi: 10.1007/s10815-016-0688-2.
41. Kim S.T., Cha Y.B., Park J.M., Gye M.C. Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):445-7. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01698-8.
42. Antonarakis S.E., Skotko B.G., Rafii M.S., Strydom A. et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.
43. Prandini P., Deutsch S., Lyle R. et al. Natural gene-expression variation in Down syndrome modulates the outcome of gene-dosage imbalance. *Am J Hum Genet*. 2007 Aug;81(2):252-63. doi: 10.1086/519248.
44. Martin R.H. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2008 Apr;16(4):523-31. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60459-2.
45. Martin R.H., McInnes B., Rademaker A.W. Analysis of aneuploidy for chromosomes 13, 21, X and Y by multicolour fluorescence in situ hybridisation (FISH) in a 47,XXY male. *Zygote*. 1999 May;7(2):131-4. doi: 10.1017/s0967199499000489.
46. Rives N., Joly G., Machy A. et al. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod*. 2000 Feb;6(2):107-12. doi: 10.1093/molehr/6.2.107.
47. Hsu L.Y., Gertner M., Leiter E., Hirschhorn K. Paternal trisomy 21 mosaicism and Down's syndrome. *Am J Hum Genet*. 1971 Nov;23(6):592-601. PMID: 4257130; PMCID: PMC1706744.
48. Walker F.A., Ising R. Mosaic Down's syndrome in a father and daughter. *Lancet*. 1969 Feb 15;1(7590):374. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91340-3.