

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.12.64-70>

Мейотическая сегрегация и межхромосомный эффект гетерохроматиновых малых сверхчисленных маркерных хромосом

Тарлычева А.А., Маркова Ж.Г., Миньженкова М.Е., Шилова Н.В.

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

Введение. Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ), состоящие из гетерохроматиновых районов, могут быть обнаружены у индивидуумов без видимых аномалий фенотипа. Их наличие в кариотипе иногда приводит к репродуктивным проблемам, связанным с риском возникновения ошибок мейоза вследствие нарушения межхромосомного синапсиса и процесса расхождения гомологичных хромосом.

Цель: изучение мейотической сегрегации и оценка частоты формирования гамет с анеупloidией у мужчин с кариотипом 47,XY,+mar без клинически значимых аномалий фенотипа.

Материалы и методы: флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) на препаратах из эякулята семи мужчин, асимптоматических носителей мСМХ.

Результаты: у всех носителей мСМХ частота сперматозоидов, содержащих маркерную хромосому, не превышала 28% и в среднем составляла $15,04 \pm 9,4$ ($\pm SD$). Доля анеупloidных сперматозоидов не превышала 3,1% и в среднем составляла $1,9 \pm 1,1$, что сопоставимо с частотой анеупloidии в гаметах индивидуумов с различными показателями спермы и нормальным кариотипом, которая не превышает 5,9% и в среднем составляет $2,2 \pm 1,8$.

Выводы: в мейозе носителей гетерохроматиновых мСМХ гаметы преимущественно формируются без маркерной хромосомы. Показано, что присутствие мСМХ в клетках эякулята не оказывает существенного влияния на мейотическую сегрегацию других хромосом, т.е. межхромосомный эффект отсутствует.

Ключевые слова: мСМХ, FISH сперматозоидов, мейотическая сегрегация.

Для цитирования: Тарлычева А.А., Маркова Ж.Г., Миньженкова М.Е., Шилова Н.В. Мейотическая сегрегация и межхромосомный эффект гетерохроматиновых малых сверхчисленных маркерных хромосом. *Медицинская генетика* 2022; 21(12): 64-70.

Автор для корреспонденции: Тарлычева Анастасия Александровна; e-mail: atarlycheva@med-gen.ru

Финансирование. Исследование проведено в рамках темы НИР №122032300370-1 «Изучение структурно-функциональных особенностей и механизмов формирования хромосомных аномалий и геномного дисбаланса».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 20.11.2022

Meiotic segregation and interchromosomal effect of heterochromatin small supernumerary marker chromosomes

Tarlycheva A.A., Markova Zh.G., Minjenkova M.E., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye str., Moscow 115522, Russian Federation

Introduction. Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) consisting of heterochromatin regions can be found in individuals without visible phenotypic abnormalities. Their presence in the karyotype sometimes leads to reproductive problems associated with the risk of meiosis errors due to interchromosomal synapses and the process of non-disjunction of homologous chromosomes.

Aim: to investigate meiotic segregation and evaluate the frequency of gamete formation with aneuploidy in males with karyotype 47,XY,+mar without clinically significant phenotypic abnormalities.

Materials and Methods: fluorescence in situ hybridization (FISH) on fixed sperm preparations in 7 male patients-asymptomatic carriers of sSMC.

Results. In all sSMC carriers, the frequency of spermatozoa containing the marker chromosome did not exceed 30% and averaged 15.04 ± 9.4 ($\pm SD$). The proportion of aneuploid spermatozoa did not exceed 3.1% and, on average, was $1.9\% \pm 1.1$, which does not differ from the frequency of aneuploidy in gametes in individuals with normal karyotype (does not exceed 5.9% and, on average, is 2.2 ± 1.8).

Conclusions. In carriers of heterochromatinous sSMC gametes in meiosis are predominantly formed without a marker chromosome. It has been shown that the presence of a high proportion of sSMC in the ejaculate cells does not significantly affect the meiotic segregation of other chromosomes, i.e., there is no interchromosomal effect.

Keywords: sSMC, sperm FISH, meiotic segregation.

For citation: Tarlycheva A.A., Markova Zh.G., Minjenkova M.E., Shilova N.V. Meiotic segregation and interchromosomal effect of heterochromatin small supernumerary marker chromosomes. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(12): 64-70. (In Russ.)

Corresponding author: Tarlycheva Anastasia Aleksandrovna; e-mail: atarlycheva@med-gen.ru

Funding. The reported study was funded by research work № 122032300370-1 «Study of structure-functional features and mechanisms formation of the chromosomal abnormalities and genomic imbalance».

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

Accepted: 20.11.2022

Введение

На сегодняшний день известно, что одной из причин бесплодия могут являться генетические нарушения [1]. У пациентов без фенотипических аномалий с малыми сверхчисленными маркерными хромосомами (мСМХ) в кариотипе присутствие маркерной хромосомы может также приводить к репродуктивным проблемам, таким как бесплодие, привычное невынашивание беременности (ПНБ), нарушения сперматогенеза, в том числе, олигоастенотератозооспермия [1-3].

мСМХ – это морфологически и генетически гетерогенная группа дополнительных структурно аномальных хромосом, равных по размеру или меньших, чем хромосома 20 в той же метафазной пластинке, которые не могут быть однозначно идентифицированы при стандартном цитогенетическом исследовании с использованием GTG-окраски [4]. Присутствие в кариотипе мСМХ включающей только гетерохроматиновые районы не приводит к формированию клинически значимого фенотипа, однако может нарушать процесс нормального протекания мейоза, что приводит к образованию аномальных гамет и к повышению риска рождения больных детей или бесплодию [5].

Имеется ряд сообщений о детях, родившихся с анеуплоидией, в семьях, в которых один из родителей является носителем мСМХ, в связи с чем было высказано предположение, что маркерные хромосомы могут являться причиной мейотического нерасхождения других хромосом [1, 6]. Однако некоторые авторы отмечают, что четкой связи наличия мСМХ с повышением уровня анеуплоидии в гаметах не выявляется [7]. Таким образом, дальнейшее изучение возможной связи между наличием мСМХ и мейотическим нерасхождением является актуальным.

Материалы и методы

Для изучения частоты возможных вариантов генотипов гамет проведен анализ мейотической сегрегации мСМХ у фенотипически нормальных носителей (n=7). У пяти пациентов выявлена астенозооспермия, у одного – астенотератозооспермия и у одного – олигозооспер-

мия. Пациенты обследованы в связи с бесплодием в браке или ПНБ у супруги. Цитогенетическое исследование выполнено на культивированных лимфоцитах периферической крови по стандартному протоколу [8]. Кариотип всех пациентов по данным стандартного цитогенетического исследования определен как 47,XY+mar. В каждом случае анализировали не менее 11 метафазных пластинок.

В качестве групп сравнения использовали данные, полученные о 82 фенотипически нормальных мужчинах с нормальным кариотипом и с нормозооспермией (n=37), астенозооспермией (n=23), астенотератозооспермией (n=11), олигозооспермией (n=11). Каждому пациенту анализ проведен с использованием ДНК-зондов на центромерные районы хромосом X, Y, 18 SE X(DXZ1)/SE Y(DYZ3)/SE18(D18Z1) (Kreatech, Нидерланды), а также локус-специфичных ДНК-зондов на хромосомы 13, 21 PN 13(13q14)/21(21q22) (Kreatech, Нидерланды). У каждого пациента подсчитано не менее 3000 клеток [1].

Для идентификации мСМХ проводили FISH на препаратах из культуры периферической венозной крови с использованием набора 24Xcyte Human Multi Color FISH Probe kit, (MetaSystems, Германия), а также зондов, специфичных для хромосом, производными которых являлись мСМХ: цельнохромосомных зондов на хромосомы 15 и 22 (Whole Chromosome 15, Whole Chromosome 22, Kreatech, Нидерланды), центромерных ДНК-зондов на хромосомы 9, 14/22, 15 (SE 9 (D9Z5), SE 15 (D15Z) (Kreatech, Нидерланды, SE14/22, Cytocell, Великобритания), а также районы ядрышковых организаторов (Асро-Р-Arms NOR) по протоколам производителей.

Анализ мейотической сегрегации проводили на препаратах сперматозоидов из эякулята с использованием зондов на хромосомы, производными которых являются мСМХ по модифицированному протоколу [6]. В каждом случае исследовано не менее 3000 ядер.

Для анализа межхромосомного эффекта использованы центромерные ДНК-зонды на хромосомы X, Y и 18 (SE 18 (D18Z1), SE X (DXZ1), SE Y (DYZ3) и локус-специфичные ДНК зонды на хромосомы 13 и 21 (RB1(13q14)/RCAN1(21q22), по модифицированному протоколу [6]. Анализ проводился на препаратах сперматозоидов из эякулята, в каждом случае исследовано не менее 3000 ядер.

Анализ гибридизационных сигналов осуществляли на эпифлуоресцентном микроскопе «AxioImager M.1» (CarlZeiss, Германия) с соответствующим набором светофильтров и использованием компьютерной программы обработки цифровых изображений «Isis» (MetaSystems, Германия). Полученные данные обрабатывали в программе Excel из пакета программ Microsoft Office 2007 с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Для идентификации мСМХ использовали алгоритм обследования, разработанный ранее в лаборатории цитогенетики ФГБНУ «МГНЦ» [9]. Результаты FISH-исследования представлены в **табл. 1**.

По результатам FISH установлено, что в трёх случаях мСМХ представлены дицентрическими хромосомами, производными акроцентрических хромосом. Действительно, именно акроцентрические хромосомы наиболее часто вовлекаются в формирование маркерных хромосом вследствие U-типа обмена между несестринскими хроматидами гомологичных хромосом, происходящего в результате ошибки во время прохождения мейоза [10]. В четырех случаях из семи мСМХ являлись производными хромосомы 22, у одного пациента мСМХ являлась производной хромосомы 15 и в одном случае производной хромосомы 9 – r(9) (p11q12)), содержащей центромерный и прицентромерные районы короткого и длинного плеч хромосо-

мы 9. В одном случае (№2, табл. 1) не удалось установить точное происхождение мСМХ в связи с тем, что центромерные районы хромосом 13 и 21 идентичны. В каждом случае мСМХ содержали только гетерохроматиновые участки соответствующих хромосом.

Для изучения мейотической сегрегации мСМХ проведён FISH анализ сперматозоидов. Был разработан оригинальный дизайн эксперимента, позволяющий при использовании коктейля локус-специфичных (LSI), цельнохромосомных (WCP), окрашивающих длинные и короткие плечи хромосом (PCP) и центромерных (CER) ДНК-зондов идентифицировать мСМХ в клетках эякулята. Результаты исследования представлены в **табл. 2** и на **рисунке**.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в мейозе у носителей гетерохроматиновых мСМХ гаметы преимущественно формируются без маркерной хромосомы, их средняя доля составила 85,11%. Доля аномальных сперматозоидов с мСМХ в среднем составила 15,04%.

Максимальный уровень клеток с мСМХ наблюдался у пациента с дицентрической маркерной хромосомой, производной хромосомы 22, который составлял 28,1%. Также в трёх случаях обнаружено по две копии мСМХ, что можно объяснить анафазным отставанием или нерасхождением маркерных хромосом. Полученные результаты согласуются с литературными данными о том, что мейотическая сегрегация мСМХ проходит преимущественно с формированием нормального клона, при этом доля клеток с маркерной хромосомой не превышает 37% [11].

Самая низкая доля клеток с мСМХ в препаратах эякулята наблюдался у пациента с кольцевой маркерной хромосомой r(22), которая составляла 1,02%, что в 10 или более раз ниже, чем при наличии в кариотипе изо- и дицентрических и маркерных хромосом. Возможно, это является следствием нестабильности кольцевых хромосом небольшого размера, производных акроцентрических хромосом, которая проявляется в виде её потери [12, 13].

Для определения влияния мСМХ на мейотическую сегрегацию других хромосом, было проведено FISH-исследование препаратов эякулята с ДНК-зондами на хромосомы 13, 18, 21, X и Y, анеуплоидии по которым могут приводить к рождению больных детей. Результаты этого исследования сравнили с аналогичными показателями, полученными в контрольной группе [6] (**табл. 3**).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, во всех случаях у пациентов с мСМХ и астенозооспермией значительно преобладали сперматозоиды без хромосомных аномалий. Их доля в среднем со-

Таблица 1. Идентифицированные мСМХ

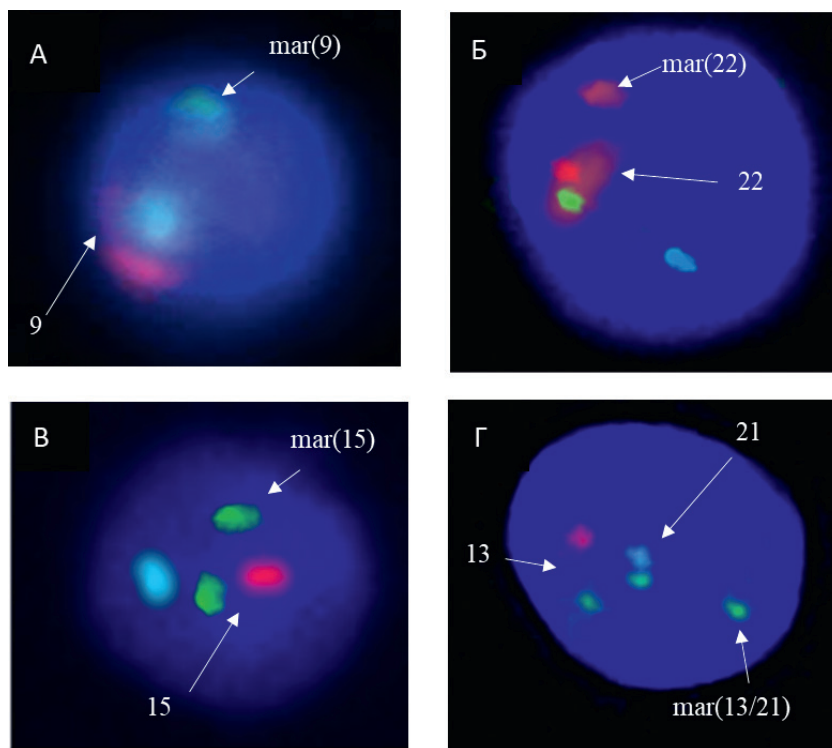
Table 1. Identified sSMCs

№	FISH	мСМХ
1	ish r(9)(p10p11.2)(pcp9p+,D9Z5+,pcp9q-)	r(9)
2	ish i(13/21)(q11.1) (NOR+,D13Z1/D21Z1+,NOR+)	i(13/21)
3	ish dic(15;15)(q11.1;q11.1) (D15Z+,SNRPN-,PML-,PML-,SNRPN-, D15Z+)	dic(15)
4	ish dic(22;22)(q11.1;q11.1) (WCP22+,D14Z1/D22Z1+,TBX1-,TBX1-, D14Z1/D22Z1+)	dic(22)
5	ish dic(22;22)(q11.1;q11.1) (WCP22+,D14Z1/D22Z1+,TBX1-,TBX1-, D14Z1/D22Z1+)	dic(22)
6	ish r(22)(p13q11.2) (NOR+,D14Z1/D22Z1+)	r(22)
7	ish i(22)(p10) (NOR+,D14Z1/D22Z1+,NOR+)	i(22)

ставила 98,9%. В двух случаях отмечалось повышение уровня диплоидии по сравнению с контрольной группой, однако такая хромосомная аномалия является следствием нерасхождения целого генома, и зиготы, сформировавшиеся из таких гамет, как правило, будут нежизнеспособны, поэтому эти

данные не учитывали при оценке частоты анеуплоидии гамет.

Доля анеуплоидных сперматозоидов в среднем составляла 1,9%. Повышения уровня клеток с нулисомией не отмечалось ни в одном из рассмотренных случаев. Доля клеток с дисомией по ауто索мам в среднем соста-



Результаты FISH на препаратах эякулята.

А. Пациент с мСМХ r(9). Ядро сперматозоида с двумя сигналами pcp9p(SpG) и одним сигналом pcp9q(TxR). мСМХ содержит только материал короткого плеча хромосомы 9.

Б. Пациент с мСМХ dic(22). Ядро сперматозоида с двумя сигналами WCP22(TxR) и с одним сигналом TBX1(22q11.2)(SpOr), SHANK3(22q13)(SpG), SE18(SpAq). мСМХ содержит материал хромосомы 22 и не содержит локусы TBX1 и SHANK3.

В. Пациент с мСМХ dic(15). Ядро сперматозоида с двумя сигналами SE 15 (SpG) и одним сигналом GABRB3 (SpOr) и SE18(SpAq). мСМХ содержит центромерный район хромосомы 15 и не содержит локус GABRB3.

Г. Пациент с мСМХ i(13/21). Ядро сперматозоида с тремя сигналами SE13/21(SpG), с одним сигналом SubTel 13q (SpOr), SubTel 21q (SpAq). мСМХ содержит центромерный район хромосом 13/21 и не содержит субтеломерные районы хромосом 13 и 21.

FISH on ejaculate preparations.

A. Patient with sSMCs r(9). Sperm nucleus with two pcp9p(SpG) and one pcp9q(TxR) signals. sSMCs contains only short arm of chromosome 9 material.

B. Patient with sSMCs dic(22). Sperm nucleus with two signals WCP22(TxR) and one signal TBX1(22q11.2)(SpOr), SHANK3(22q13)(SpG), SE18(SpAq). sSMCs contains material from chromosome 22 and does not contain the TBX1 and SHANK3 loci.

B. Patient with sSMCs dic(15). Sperm nucleus with two SE 15 (SpG) signals and one GABRB3 (SpOr) and SE18 (SpAq) signal. sSMCs contains the centromeric region of chromosome 15 and does not contain the GABRB3 locus.

D. Patient with sSMCs i(13/21). Sperm nucleus with three signals SE13/21(SpG), with one signal SubTel 13q (SpOr), SubTel 21q (SpAq). sSMCs contains the centromeric region of chromosomes 13/21 and does not contain the subtelomeric regions of chromosomes 13 and 21.

вила 0,5%, что сопоставимо с аналогичными значениями в контрольной группе.

Уровень дисомии по половым хромосомам варьировал от 0,1 до 2,4% и составлял в среднем 0,9%, что также сопоставимо с показателями, полученными в контрольной группе. Однако в одном случае при наличии мСМХ r(22) в кариотипе уровень анеуплоидии по половым хромосомам составил 2,4%, что статистически значимо превышает аналогичные средние значения для мужчин с нормальным кариотипом и астенозооспермией ($p=0,018$).

У пациентов с астенозооспермией и олигозооспермией преобладали сперматозоиды без хромосомных аномалий, в среднем их частота составила 98,3%. Уровень клеток с нулисомией, дисомией по ауто索мам и дисомией по половым хромосомам не превышает соответствующие значения групп сравнения. Отмечается повышение уровня диплоидии в сравнении с аналогичными показателями контрольных групп, а у пациента с олигозооспермией уровень диплоидии в 4,7 раза превышает аналогичные показатели в контрольной группе (табл. 4).

Такие хромосомные аномалии, как мСМХ, могут быть причинами не только нарушений мейоза и сперматогенеза, но также приводят к формированию в ходе гаметогенеза у мужчин зрелых половых клеток, и впо-

следствии зигот, с хромосомным дисбалансом. Оценка риска рождения ребенка с хромосомным дисбалансом напрямую зависит от знания частоты формирования гамет с аномальным хромосомным набором. Теоретически, мейотическое распределение мСМХ в сперматоцитах должно приводить к идентичному числу нормальных сперматозоидов и сперматозоидов с мСМХ (1:1). Исследования мейотической сегрегации мСМХ показали, что у некоторых пациентов доля сперматозоидов с маркерными хромосомами действительно может приближаться к 50% [14, 15]. Такие значения являются теоретически ожидаемыми, однако исследования с использованием FISH на препаратах спермы пациентов с бесплодием показали, что обычно маркерную хромосому обнаруживают только в 6-37% клеток [11, 16]. Более низкие частоты мСМХ могут быть результатом либо анафазного отставания структурно аномальных хромосом, ведущего к гонадному мозаицизму, либо отбора против мСМХ во время сперматогенеза [11, 17]. У носителей мСМХ, несущих только гетерохроматин, маркерные хромосомы могут конъюгировать как с теми хромосомами, производной каких они являются, так и с половым бивалентом XY [6]. Такие изменения в положении хромосом в ядре приводят к изменению синапса между X и Y хромосомами, нарушению или остановке мейоза

Таблица 2. Мейотическая сегрегация мСМХ в мужских половых клетках

Table 2. Meiotic segregation of sSMCs in male germ cells

Типы гамет по содержанию мСМХ	мСМХ							Средние значения %±SD
	r(9)	i(13/21)	dic(15)	1 dic(22)	2 dic(22)	r(22)	i(22)	
Гаметы без мСМХ	87,16	88,4	84,8	90,3	71,9	98,98	74,2	85,11±9,4
Гаметы с одной мСМХ	12,79	11,6	15,2	9,7	27,5	1,02	25,7	14,79±9,2
Гаметы с двумя мСМХ	0,05	—	—	—	0,6	—	0,1	0,25±0,2
Всего гамет с анеуплоидией (%)	12,84	11,6	15,2	9,7	28,1	1,02	25,8	15,04±9,4

Таблица 3. Межхромосомный эффект у пациентов с астенозооспермией с мСМХ и у мужчин с нормальным кариотипом

Table 3. Interchromosomal effect in asthenozoospermic patients with sSMCs and in men with normal karyotype.

гаметы	мСМХ						Средние значения (%)	Контрольная группа %±SD
	i(13/21)	dic(15)	1 dic(22)	2 dic(22)	r(22)			
N	96,7	97,9	97,2	98,8	96,1	98,9±0,4	98,95±1,2	
диплоидия	1	0,6	1,6	0,3	0,4	0,8±0,5	0,4±0,4	
нулисомия по исследованным хромосомам	0,5	0,6	0,4	0,2	0,7	0,5±0,2	0,5±0,2	
дисомия по ауто索мам	0,7	0,8	0,4	0,2	0,4	0,5±0,2	0,4±0,3	
дисомия по половым хромосомам	1,1	0,1	0,4	0,5	2,4	0,9±0,9	0,7±0,4	
Всего гамет с анеуплоидией (%)	2,3	1,5	1,2	0,9	3,5	1,9±1,0	2,2	

Таблица 4. Межхромосомный эффект у пациентов с астенотерато- и с олигозооспермией с мСМХ и у мужчин с нормальным кариотипом**Table 4. Interchromosomal effect in patients with asthenoterato- and oligozoospermia with sSMCs and in men with a normal karyotype**

Гаметы	мСМХ			
	астенотератозооспермия		олигозооспермия	
	г(9)	Контрольная группа % ±SD	і(22)	Контрольная группа % ±SD
N	97,6	98,95±1,2	94,1	95,6±6,7
диплоидия	1,0	0,4±0,1	3,3	0,7±4,3
нулисомия по исследованным хромосомам	0,1	0,6±0,5	0,3	0,6±1,15
дисомия по аутосомам	0,3	0,5±0,6	0,6	0,8±0,6
дисомия по половым хромосомам	0,0	1,4±0,4	1,7	0,7±2,1
Всего гамет с анеуплоидией (%)	1,4	2,5	2,6	2,2

и блоку сперматогенеза, что и может приводить к бесплодию пациентов с мСМХ [5, 11, 14]. Также показано, что наличие мСМХ может влиять на нерасхождение других аутосом [14]. Однако данные о существовании межхромосомного эффекта противоречивы [15, 18].

Как показано в табл. 2, самая высокая доля клеток с мСМХ в эякуляте наблюдалась в случаях №2 dic(22) и і(22), однако межхромосомный эффект от присутствия в кариотипе таких маркерных хромосом не выявлен. У пациента с маркерной хромосомой, производной хромосомы 9, также не отмечается достоверно значимого повышения уровня анеуплоидии в сперматозоидах ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод о том, что мСМХ г(9) не оказывает существенного влияния на мейотическую сегрегацию других хромосом.

Частота клеток с мСМХ составила в среднем 15%, т.е. значительно ниже теоретически ожидаемой доли гамет с маркерной хромосомой. Это может быть объяснено либо наличием 46,XY/47,XY,+mar гонадного мозаицизма, либо механизмом селекции, направленным на элиминацию мСМХ перед или в процессе мейоза в большинстве герминативных клеток.

Имеются сообщения, что мейотическое нерасхождение хромосом встречается чаще у бесплодных мужчин с кариотипом 46,XY, чем у мужчин с аномальным кариотипом, несмотря на схожие параметры эякулята [19]. В нашем исследовании при сравнении уровня анеуплоидии у пациентов с мСМХ и пациентов с нормальным кариотипом, сходных по результатам спермограммы, доля клеток с анеуплоидией в среднем составляла 1,9%, у пациентов с нормальным кариотипом – 2,2%, т.е. достоверные различия отсутствовали.

Таким образом, в исследованной группе носителей гетерохроматиновых мСМХ показано, что гаметы в мейозе преимущественно формируются без маркерной хромосомы. Показано, что присутствие мСМХ в клетках эякулята не приводит к повышению доли спонтанной анеуплоидии по хромосомам 13, 18 и 21, т.е. межхромосомный эффект отсутствует. Однако у носителей мСМХ может наблюдаться повышение уровня диплоидии и анеуплоидии по половым хромосомам. Зиготы, сформировавшиеся из диплоидных гамет, как правило, будут нежизнеспособны, а аномалии половых хромосом не приводят к тяжелым аномалиям развития, следовательно, персонализированный риск формирования гамет (зигот) и рождения ребенка с клинически значимыми хромосомными аномалиями у пациентов с гетерохроматиновыми мСМХ оценивается как низкий.

Литература

1. Mau-Holzmann U.A. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):317-36. doi: 10.1159/000086906.
2. Liehr T., Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Int. J. Mol. Med.* 2007;19: 719–731 DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.19.5.719>
3. Manvelyan M., Riegel M., Santos M., Fuster C., Pellestor F., Mazaurik M.L., et al. Thirty-two new cases with small supernumerary marker chromosomes detected in connection with fertility problems: detailed molecular cytogenetic characterization and review of the literature. *Int J Mol Med.* 2008;21(6):705–14. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.21.6.705>
4. Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes and tumors marker. In: *Small supernumerary marker chromosomes (sSMC)* [Internet]. 2012. p. 181. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20766-2>
5. Karamysheva T., Kosyakova N., Guediche N., Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes and the nuclear architecture of

- sperm—a study in a fertile and an infertile brother. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;6368(1):32–6. DOI: <https://doi.org/10.3109/19396368.2014.979956>
6. Тарлычева А.А., Маркова Ж.Г., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Шилова Н.В. Частота анеуплоидии в сперматозоидах у мужчин с нарушением фертильности. *Медицинская генетика.* 2020; 19(3): 89–90. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.03.89-90>
 7. Liehr T., Hamid Al-Rikabi A.B. Impaired spermatogenesis due to small supernumerary marker chromosomes: the reason for infertility is only reliably ascertainable by cytogenetics. *Sex Dev.* 2018;12(6):281–287. DOI: <https://doi.org/10.1159/000491870>
 8. Гинтер Е.К., Золотухина Т.В., Антоненко В.Г., Шилова Н.В., Цветкова Т.Г., Жулева Л.Ю. Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней. Методическое пособие для врачей. М.; 2009.
 9. Шилова Н.В. Совершенствование подходов к диагностике хромосомных аномалий в рамках персонализированной медицины: дис. д-ра мед. наук. М., 2016.
 10. Liehr T. Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC). A Guide for Human Geneticists and Clinicians. Springer Berlin, Heidelberg. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20766-2>.
 11. Kirkpatrick G., Ren H., Liehr T., Chow V., Ma S. Meiotic and sperm aneuploidy studies in three carriers of Robertsonian translocations and small supernumerary marker chromosomes. *Fertil Steril [Internet].* 2015; 103(5):1162–1169.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.006>
 12. Pristiyazhnyuk I.E., Menzorov A.G. Ring chromosomes: from formation to clinical potential. *Protoplasma.* 2018; 255: 439–449. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00709-017-1165-1>
 13. Kosztlányi G. Does “ring syndrome” exist? An analysis of 207 case reports on patients with a ring autosome. *Hum Genet.* 1987; 75(2):174–179. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00591082>.
 14. Olszewska M., Wanowska E., Kishore A., Huleyuk N. Genetic dosage and position effect of small supernumerary marker chromosome (sSMC) in human sperm nuclei in infertile male patient. *Nat Publ Gr [Internet].* 2015;(October):1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17408>
 15. Martin R. H. et al. The meiotic segregation of human sperm chromosomes in two men with accessory marker chromosomes. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 25: 381–388.
 16. Robinson D.O., Jacobs P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a. *Hum Mol Genet.* 1999;8(12):2205–10. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.12.2205>
 17. Perrin A. et al. Characterization and meiotic segregation of a supernumerary marker chromosome in sperm of infertile males: Case report and literature review. *Eur. J. Med. Genet.* 2012;55, 743–746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.09.004>
 18. Miller D.E. The Interchromosomal Effect: Different Meanings for Different Organisms. *Genetics.* 2020; 216(3): 621–631. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.120.303656>.
 19. Kirkpatrick G., Ferguson K.A., Gao H., Tang S., Chow V., Yuen B.H., et al. A comparison of sperm aneuploidy rates between infertile men with normal and abnormal karyotypes. *Hum Reprod.* 2008;23:1679–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/den126>
- review of the literature. *Int J Mol Med.* 2008;21(6):705–14. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.21.6.705>
4. Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes and tumors marker. In: *Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) [Internet].* 2012. p. 181. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20766-2>
 5. Karamysheva T., Kosyakova N., Guediche N., Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes and the nuclear architecture of sperm—a study in a fertile and an infertile brother. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;6368(1):32–6. DOI: <https://doi.org/10.3109/19396368.2014.979956>
 6. Tarlycheva A.A., Markova Z.G., Sorokina T.M., Chernyh W.B., Shilova N.V. Chastota aneuploidii v spermatozoidakh u muzhchin s narusheniyem fertil'nosti [The frequency of aneuploidy in sperm in men with impaired fertility]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics].* 2020;19(3):89–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.03.89-90>
 7. Liehr T., Hamid Al-Rikabi A.B. Impaired spermatogenesis due to small supernumerary marker chromosomes: the reason for infertility is only reliably ascertainable by cytogenetics. *Sex Dev.* 2018;12(6):281–287. DOI: <https://doi.org/10.1159/000491870>
 8. Ginter E.K., Zolotukhina T.V., Antonenko V.G., Shilova N.V., Tsvetkova T.G., Zhuleva L.Yu. Tsitogeneticheskiye metody diagnostiki khromosomnykh bolezney. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey [Cytogenetic methods for diagnosing chromosomal diseases]. Methodical manual for doctors. M.; 2009 (In Russ.)
 9. Shilova N.V. Sovershenstvovaniye podkhodov k diagnostike khromosomnykh anomalii v ramkakh personalizirovannoy meditsiny: dis. d-ra med. Nauk [Improving approaches to the diagnosis of chromosomal abnormalities in the framework of personalized medicine: dis. Dr. med. Sciences]. M., 2016. (In Russ.)
 10. Liehr T. Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC). A Guide for Human Geneticists and Clinicians. Springer Berlin, Heidelberg. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20766-2>.
 11. Kirkpatrick G., Ren H., Liehr T., Chow V., Ma S. Meiotic and sperm aneuploidy studies in three carriers of Robertsonian translocations and small supernumerary marker chromosomes. *Fertil Steril [Internet].* 2015; 103(5):1162–1169.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.006>
 12. Pristiyazhnyuk I.E., Menzorov A.G. Ring chromosomes: from formation to clinical potential. *Protoplasma.* 2018; 255: 439–449. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00709-017-1165-1>
 13. Kosztlányi G. Does “ring syndrome” exist? An analysis of 207 case reports on patients with a ring autosome. *Hum Genet.* 1987; 75(2):174–179. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00591082>.
 14. Olszewska M., Wanowska E., Kishore A., Huleyuk N. Genetic dosage and position effect of small supernumerary marker chromosome (sSMC) in human sperm nuclei in infertile male patient. *Nat Publ Gr [Internet].* 2015;(October):1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17408>
 15. Martin R. H. et al. The meiotic segregation of human sperm chromosomes in two men with accessory marker chromosomes. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 25: 381–388.
 16. Robinson D.O., Jacobs P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a. *Hum Mol Genet.* 1999;8(12):2205–10. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.12.2205>
 17. Perrin A. et al. Characterization and meiotic segregation of a supernumerary marker chromosome in sperm of infertile males: Case report and literature review. *Eur. J. Med. Genet.* 2012;55, 743–746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.09.004>
 18. Miller D.E. The Interchromosomal Effect: Different Meanings for Different Organisms. *Genetics.* 2020; 216(3): 621–631. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.120.303656>.
 19. Kirkpatrick G., Ferguson K.A., Gao H., Tang S., Chow V., Yuen B.H., et al. A comparison of sperm aneuploidy rates between infertile men with normal and abnormal karyotypes. *Hum Reprod.* 2008;23:1679–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/den126>

References

1. Mau-Holzmann U.A. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):317–36. doi: 10.1159/000086906.
2. Liehr T., Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Int. J. Mol. Med.* 2007;19: 719–731 DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.19.5.719>
3. Manvelyan M., Riegel M., Santos M., Fuster C., Pellestor F., Mazaurik M.L., et al. Thirty-two new cases with small supernumerary marker chromosomes detected in connection with fertility problems: detailed molecular cytogenetic characterization and