

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.04.44-48>

### Частичный блок сперматогенеза у двух носителей робертсоновских транслокаций (14;15)

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

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

Сбалансированные хромосомные перестройки повышают риск нарушений гаметогенеза и фертильности, частоты анеуплоидии и репродуктивных потерь. Среди мужчин с бесплодием, в особенности с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза, частота робертсоновских транслокаций (rob) превышает общепопуляционную, однако механизмы нарушений гаметогенеза у носителей rob недостаточно изучены. Цель: оценить гаметогенез у мужчин-носителей rob(14;15). Обследовали двух мужчин с бесплодием в браке, носителей rob(14;15). Выполняли стандартное спермиологическое исследование и количественный кариологический анализ незрелых половых клеток эякулята. У обоих пациентов диагностирована олигоастенотератозооспермия, вызванная частичным блоком сперматогенеза в профазе I мейоза. Нарушение фертильности у обследованных мужчин-носителей rob(14;15) связано с частичным мейотическим блоком, приводящим к снижению продукции гамет.

**Ключевые слова:** мейоз, мейотический блок, мужское бесплодие, олигозооспермия, робертсоновские транслокации, сперматогенез.

**Для цитирования:** Андреева М.В., Курило Л.Ф., Штаут М.И., Черных В.Б. Частичный блок сперматогенеза у двух носителей робертсоновских транслокаций (14;15). *Медицинская генетика* 2023; 22(4): 44-48.

**Автор для корреспонденции:** Черных Вячеслав Борисович; **e-mail:** chernykh@med-gen.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках проекта «Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция “Репродуктивное здоровье человека”» №15.БПК.21.0008 Министерства науки и высшего образования РФ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 10.03.2023

### Partial spermatogenic arrest in two Robertsonian (14;15) translocations carriers

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

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

Balanced chromosomal rearrangements increase the risk of gametogenesis defects, infertility, aneuploidy rate and reproductive losses. The frequency of Robertsonian translocations (rob) in men with infertility, especially with severe forms of impaired spermatogenesis, is higher than in the general population, but there is lack of understanding of mechanisms of gametogenesis disorders in rob carriers. Purpose: to evaluate gametogenesis in male rob(14;15) carriers. Two infertile male rob(14;15) carriers were examined. Semen analysis and quantitative karyological analysis of immature germ cells of the ejaculate were performed. Oligoasthenoteratozoospermia caused by incomplete spermatogenic arrest at the prophase I of meiosis was diagnosed in both patients. Infertility in two examined rob(14;15) male carriers is associated with incomplete meiotic arrest resulting in decreased gamete production.

**Keywords:** meiosis, meiotic arrest, male infertility, oligozoospermia, Robertsonian translocations, spermatogenesis.

**For citation:** Andreeva M.V., Kurilo L.F., Shtaut M.I., Chernykh V.B. Partial spermatogenic arrest in two Robertsonian (14;15) translocations carriers. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(4): 44-48. (In Russ.)

**Corresponding author:** Vyacheslav B. Chernykh; **e-mail:** chernykh@med-gen.ru

**Funding.** The work was carried out under the project “Multicenter Research Bioresource Collection “Human Reproductive Health”” No. 15.БПК.21.0008 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Accepted:** 14.04.2023

#### Введение

Около 15% супружеских пар во всем мире сталкиваются с проблемой бесплодия, а мужской и женский факторы вносят примерно равный

вклад в этиологию нарушений фертильности. Причины бесплодия могут быть связаны с врожденными или внешними факторами, оказывающими негативное вли-

яние на сперматогенез, при этом генетические факторы бесплодия чаще отмечают у мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза [1]. Мужское бесплодие может быть связано как с числовыми, так и со структурными аномалиями хромосом, вариациями числа копий (CNV), а также с многочисленными генными вариантами. Наиболее частой хромосомной аномалией у мужчин с бесплодием является синдром Клайнфельтера (47,XXY), а одними из наиболее распространенных типов сбалансированных структурных перестроек – робертсоновские транслокации (rob).

Частота встречаемости rob составляет 1,23 на 1000 новорожденных [2]. В образовании rob могут принимать участие пять акроцентрических аутосом (хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22), при этом чаще всего (74%) встречаются негомологичные rob, образованные путем слияния хромосом 13 и 14. На втором месте по частоте встречаемости находятся транслокации между хромосомами 14 и 21 (около 8%), а на третьем – rob с вовлечением хромосом 14 и 15 (около 5% случаев) [3]. Считается, что потеря коротких плеч акроцентрических хромосом не оказывает влияния на фенотип носителей rob, поскольку гены, расположенные в данных участках, кодируют рибосомные РНК и представлены в геноме во множестве копий. Однако образование несбалансированных гамет у таких пациентов может приводить к бесплодию, повышенному риску невынашивания беременности или рождения ребенка с пороками развития, умственной отсталостью. Среди пациентов с тяжелой олигозооспермией (концентрацией сперматозоидов в эякуляте менее 5 млн/мл) частота встречаемости rob в 20 раз выше, чем среди новорожденных [4].

Среди носителей rob отмечена вариабельность в состоянии гаметогенеза и фертильности [5]. У мужчин со сбалансированными хромосомными перестройками может встречаться сохранная или нарушенная фертильность, обусловленная различной степенью нарушения сперматогенеза [6]. У таких пациентов часто выявляют патозооспермию, при этом точные причины и механизмы нарушения мейоза и гаметогенеза у мужчин с rob до настоящего времени не известны [7].

Одним из методов исследования состояния сперматогенеза и его нарушений у мужчин с бесплодием является оценка гистологических препаратов биоптатов тестикулярной ткани. Однако процедура биопсии яичка (или его придатка) является инвазивным методом и может привести к осложнениям из-за оперативного вмешательства, поэтому в настоящее время при бесплодии тестикулярную биопсию проводят в основ-

ном для получения сперматозоидов, пригодных для экстракорпорального оплодотворения. В данной работе для оценки состояния сперматогенеза проводили комплексное спермиологическое обследование с использованием неинвазивного метода – количественного кариологического анализа незрелых половых клеток (ККА НПК) из осадка эякулята [8].

## Методы

Обследовали двух мужчин-носителей rob (14;15). Пациенты обратились в лабораторию генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ» в связи с первичным бесплодием в браке. Пациент 1, 44 года, без фенотипических особенностей, хронических заболеваний нет, в анамнезе бесплодие в браке 21 год (4 брака). Микроделеций Y-хромосомы в локусе AZF не обнаружено. Пациент 2, 27 лет, без фенотипических особенностей, в анамнезе – бесплодие в браке 3 года. По данным УЗИ органов мошонки объем яичек по 14 мл, выявлены признаки левостороннего варикоцеле. У матери пробанда было 4 беременности, две из которых закончились родами – пробанд и его сестра (19 лет, здорова, не замужем, детей нет); и две беременности самопроизвольно прервались, причина не установлена (цитогенетическое исследование не проводили).

У обоих пациентов в анамнезе отсутствовали крипторхизм, паховые грыжи, травмы головы и половых органов, инфекции, передаваемые половым путем, облучение, профессиональные вредности. По данным андрологического обследования причин бесплодия не обнаружено; уровень ЛГ, ФСГ, тестостерона, свободного тестостерона, ингибина В и пролактина в норме. Кариотип пациентов был определен ранее по результатам стандартного цитогенетического исследования: 45,XY,der(14;15)(q10;q10). Цитогенетическое исследование родителям пробандов не проводили.

Стандартное спермиологическое исследование проводили согласно рекомендациям лабораторного руководства ВОЗ [9]. ККА НПК из осадка эякулята выполняли по методике, разработанной Л.Ф. Курило (патент №2328736) [10]. Индекс НПК рассчитывали, определяя отношение количества НПК, найденных на 1000 сперматозоидов, к общему количеству обнаруженных в осадке эякулята половых клеток [10].

## Результаты и обсуждение

По результатам стандартного спермиологического исследования у обоих пациентов выявлена олигоасте-

нотератозооспермия (ОАТ), т.е. сниженные по сравнению с референсными показателями концентрация и общее количество сперматозоидов, доля (%) морфологически нормальных и прогрессивно подвижных клеток (табл. 1). Доля (%) живых сперматозоидов, а также концентрация лейкоцитов в образцах эякулята у обоих пациентов находились в пределах референсных значений.

Согласно литературным данным, основные параметры спермограммы (концентрация, подвижность сперматозоидов) у мужчин-носителей rob ниже не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с носителями других сбалансированных хромосомных перестроек, при этом у большинства мужчин-носителей rob отмечают олигозооспермию различной степени тяжести [11].

По результатам ККА НПК, у одного из обследованных пациентов с rob(14;15) (пациент 1) выявлен повышенный индекс НПК (4,9%), в то время как у другого (пациент 2) индекс НПК находился в пределах

нормы (2,8%) (табл. 2). У пациента 1 обнаружена повышенная по сравнению с референсными значениями частота встречаемости сперматоцитов I на стадии пахитены, а у пациента 2 – повышенная частота встречаемости сперматоцитов I на допахитенных стадиях, а также в пахитене и диакинезе (табл. 2).

В эякуляте обоих мужчин также выявлена повышенная частота встречаемости неидентифицированных (дегенерирующих) половых клеток. Таким образом, у обоих пациентов выявлены признаки частичного блока сперматогенеза на стадиях профазы I мейоза, что согласуется с литературными данными о нарушении сперматогенеза у носителей rob [3,4]. Следует отметить, что более выраженные признаки нарушений стадий профазы I мейоза отмечены у пациента 2, а у пациента 1 более выражены признаки дегенерации НПК и отсутствуют морфологически нормальные гаметы.

Предполагают, что в ходе делений созревания сперматоцитов происходит гибель (мейотический отбор)

**Таблица 1.** Показатели спермограммы у обследованных пациентов с rob(14;15)

**Table 1.** Sperm parameters in the examined patients with rob(14;15)

Пациенты	Возраст, лет	Показатели спермограммы					
		Объем эякулята, мл	Концентрация сперматозоидов, млн/мл	Общее количество сперматозоидов, млн	Доля живых сперматозоидов, %	Доля прогрессивно-подвижных (PR) сперматозоидов, %	Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %
Пациент 1	44	2,4	2,2	5,28	91	3	0
Пациент 2	27	2,2	5,4	11,88	98	3	2
Референсные значения (норма) [9]		≥ 1,5	≥ 15	≥ 39	≥ 58	≥ 32	≥ 4

**Таблица 2.** Результаты ККА НПК у носителей rob(14;15)

**Table 2.** Results of quantitative karyological analysis of immature germ cells in rob(14;15) carriers

Пациенты	Сперматологический диагноз	Количество проанализированных НПК	Индекс НПК (%)	Сперматоциты I				Сперматоциты II и сперматиды		Неидентифицированные половые клетки (%)
				В прелетотене-зиготене (%)	В пахитене (%)	В диплотене (%)	В диакинезе/ МI, МII (%)	Сперматоциты II и сперматиды (%)	Неразошедшиеся ядра (%)	
	Референсные показатели (нормозооспермия)		2-4	0,66±0,16	0,45±0,10	1,11± 0,02	0,04±0,02	91,99±0,89	22,98±2,65	5,85±0,85
Пациент 1	ОАТ	134	4,9	-	1	1	-	85	12	13
Пациент 2	ОАТ	199	2,8	2	4	1	1	84	15	9

ОАТ – олигоастенотератозооспермия.

НПК, преимущественно несущих несбалансированный набор хромосом, путем активации в них апоптотических процессов [12]. Повышенная частота встречаемости неидентифицированных (дегенерирующих) НПК, обнаруженных в осадке эякулята у обследованных нами пациентов, согласуется с этой гипотезой.

Сперматогенез представляет собой сложный гормонально зависимый и генетически детерминированный процесс. На стадии пахитены профазы I происходит ключевое событие мейоза – кроссинговер, взаимный обмен участками гомологичных хромосом. Механизм частичного блока сперматогенеза у носителей сбалансированных хромосомных перестроек может быть обусловлен дефектами синапсиса половых хромосом и рекомбинации в псевдоаутосомных областях на концах Xp и Yp, нарушением формирования и функционирования в мейозе XY-бивалента («полового пузырька»). Неспаренные или aberrантно связанные аутосомные сегменты, особенно акроцентрических хромосом, могут нарушать целостность полового бивалента, приводя к нарушению сперматогенеза [3]. Предполагают, что нарушение сперматогенеза у носителей гетерологичных gob может быть вызвано ассоциацией тривалента с XY-бивалентом в профазе I мейоза. Частота такой ассоциации значительно варьирует, и, по некоторым данным, выше при азооспермии, чем при нормальной концентрации половых клеток [13–16]. У носителей реципрокных транслокаций также выявляют ассоциацию квадрилента с половым пузырьком, при этом частота ассоциации выше при тяжелых нарушениях сперматогенеза и не обнаружена при нормозооспермии [17, 18].

Другой возможной причиной нарушения сперматогенеза у носителей сбалансированных хромосомных аномалий называют нарушение синапсиса гомологичных сегментов в нормальных и перестроенных (дериватных) хромосомах. Вблизи точек разрыва структурно аномальных хромосомных сегментов могут быть дефекты конъюгации гомологичных регионов – асинапсис, высокая частота асинапсиса выявлена при азооспермии [18]. При этом незначительное снижение числа хиазм у мужчин с gob не приводит к бесплодию [19]. Также у носителей gob отмечают изменения топологии (локализации) хромосом в сперматозоидах [20]. Поскольку пространственная организация мужского генома в ядре половых клеток имеет значение для нормального функционирования сперматозоида и раннего эмбрионального развития, это может оказывать негативное влияние на способность гамет носителей gob к оплодотворению.

Следует отметить, что нарушение фертильности у мужчин-носителей gob может быть вызвано не только дефектами мейоза и сперматогенеза, повышенной частотой анеуплоидии в гаметах и эмбрионах, но и другими генетическими и/или эпигенетическими, а также негенетическими факторами.

### Заключение

У обследованных мужчин-носителей gob(14;15) при спермиологическом анализе выявлена одинаковая форма патозооспермии – ОАТ, а при анализе ККА НПК – признаки нарушения сперматогенеза вследствие частичного мейотического блока. Вероятно, нарушение гаметогенеза у обоих пациентов связано с негативным влиянием данной хромосомной перестройки на прохождение половыми клетками первого деления мейоза, в особенности стадий профазы I. Необходимы дальнейшие исследования для выявления детальных механизмов нарушения мейоза, сперматогенеза и фертильности у носителей разных типов сбалансированных хромосомных перестроек.

### Литература

1. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018;15(6):369–384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
2. Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81–3. doi: 10.1007/BF01213097.
3. McKinlay Gardner R. J. and others (eds), Robertsonian Translocations, Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5 edn, Oxford Monographs on Medical Genetics (New York, 2018; online edn, Oxford Academic, 1 Feb. 2018), <https://doi.org/10.1093/med/9780199329007.003.0007>
4. Vincent M.C., Daudin M., De M.P. et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl.* 2002;23(1):18–22; discussion 44–5. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02597.x.
5. Ferfour F., Selva J., Boitrelle F. et al. The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1337–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.008.
6. Wiland E., Olszewska M., Woźniak T. et al. How much, if anything, do we know about sperm chromosomes of Robertsonian translocation carriers? *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(23):4765–4785. doi: 10.1007/s00118-020-03560-5.
7. Ковалева Н.В. Частота и спектр робертсоновских транслокаций в общей популяции и у пациентов с нарушениями репродукции. *Генетика* 2018; 54(4):487–492. <https://doi.org/10.7868/S0016675818040112>
8. Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В. и др. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята. *Проблемы репродукции* 1995;3:33–8.

9. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO, 2010. 271 p.
10. Курило Л.Ф. Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза. Патент на изобретение № 2328736 от 01.02.2007.
11. Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M. et al. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53(4):314-21. doi: 10.5603/fhc.a2015.0032.
12. Eaker S., Pyle A., Cobb J., Handel M.A. Evidence for meiotic spindle checkpoint from analysis of spermatocytes from Robertsonian-chromosome heterozygous mice. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 16):2953-65. doi: 10.1242/jcs.114.16.2953.
13. Luciani J.M., Guichaoua M.R., Mattei A., Morazzani M.R. Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility. Behavior of the trivalent and nonrandom association with the sex vesicle. *Cytogenet Cell Genet.* 1984;38(1):14-22. doi: 10.1159/000132023.
14. Rosenmann A., Wahrman J., Richler C. et al. Meiotic association between the XY chromosomes and unpaired autosomal elements as a cause of human male sterility. *Cytogenet Cell Genet.* 1985;39(1):19-29. doi: 10.1159/000132098.
15. Navarro J., Vidal F., Benet J. et al. XY-trivalent association and synaptic anomalies in a male carrier of a Robertsonian t(13;14) translocation. *Hum Reprod.* 1991;6(3):376-81. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137343.
16. Johannisson R., Schwinger E., Wolff H.H. et al. The effect of 13;14 Robertsonian translocations on germ-cell differentiation in infertile males. *Cytogenet Cell Genet.* 1993;63(3):151-5. doi: 10.1159/000133524.
17. Johannisson R., Löhrs U., Wolff H.H., Schwinger E. Two different XY-quadrivalent associations and impairment of fertility in men. *Cytogenet Cell Genet.* 1987;45(3-4):222-30. doi: 10.1159/000132458.
18. Oliver-Bonet M., Benet J., Sun F. et al. Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenic failure. *Hum Reprod.* 2005 Mar;20(3):683-8. doi: 10.1093/humrep/deh654.
19. Templado C., Vidal F., Navarro J. et al. Meiotic studies and synaptonemal complex analysis in two infertile males with a 13/14 balanced translocation. *Hum Genet.* 1984;67(2):162-5. doi: 10.1007/BF00272992.
20. Wiland E., Olszewska M., Huleyuk N. et al. The effect of Robertsonian translocations on the intranuclear positioning of NORs (nucleolar organizing regions) in human sperm cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):2213. doi: 10.1038/s41598-019-38478-x.
5. Ferfour F., Selva J., Boitrelle F. et al. The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1337-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.008.
6. Wiland E., Olszewska M., Woźniak T. et al. How much, if anything, do we know about sperm chromosomes of Robertsonian translocation carriers? *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(23):4765-4785. doi: 10.1007/s00018-020-03560-5.
7. Kovaleva N.V. Examination of rates and spectrums of robertsonian translocations in the general population and in patients with reproductive disorders. *Russian Journal of Genetics.* 2018; 54(4): 489-493. <https://doi.org/10.7868/S0016675818040112>
8. Kurilo L.F., Dubinskaya V.P., Ostroumova T.V. et al. Otsenka spermatogeneza po nezrelym polovym kletkam eyakulyata [Evaluation of spermatogenesis by immature germ cells of the ejaculate]. *Problemy reproduksii [Russian journal of human reproduction].* 1995;3:33-38. (In Russ.)
9. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO, 2010. 271 p.
10. Kurilo L.F. Sposob tsitologicheskoy diagnostiki narusheniya spermatogeneza [A method for cytological diagnosis of spermatogenesis disorders]. Patent na izobreteniyе [Invention Patent] № 2328736, 01.02.2007. (In Russ.)
11. Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M. et al. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53(4):314-21. doi: 10.5603/fhc.a2015.0032.
12. Eaker S., Pyle A., Cobb J., Handel M.A. Evidence for meiotic spindle checkpoint from analysis of spermatocytes from Robertsonian-chromosome heterozygous mice. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 16):2953-65. doi: 10.1242/jcs.114.16.2953.
13. Luciani J.M., Guichaoua M.R., Mattei A., Morazzani M.R. Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility. Behavior of the trivalent and nonrandom association with the sex vesicle. *Cytogenet Cell Genet.* 1984;38(1):14-22. doi: 10.1159/000132023.
14. Rosenmann A., Wahrman J., Richler C. et al. Meiotic association between the XY chromosomes and unpaired autosomal elements as a cause of human male sterility. *Cytogenet Cell Genet.* 1985;39(1):19-29. doi: 10.1159/000132098.
15. Navarro J., Vidal F., Benet J. et al. XY-trivalent association and synaptic anomalies in a male carrier of a Robertsonian t(13;14) translocation. *Hum Reprod.* 1991;6(3):376-81. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137343.
16. Johannisson R., Schwinger E., Wolff H.H. et al. The effect of 13;14 Robertsonian translocations on germ-cell differentiation in infertile males. *Cytogenet Cell Genet.* 1993;63(3):151-5. doi: 10.1159/000133524.
17. Johannisson R., Löhrs U., Wolff H.H., Schwinger E. Two different XY-quadrivalent associations and impairment of fertility in men. *Cytogenet Cell Genet.* 1987;45(3-4):222-30. doi: 10.1159/000132458.
18. Oliver-Bonet M., Benet J., Sun F. et al. Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenic failure. *Hum Reprod.* 2005 Mar;20(3):683-8. doi: 10.1093/humrep/deh654.
19. Templado C., Vidal F., Navarro J. et al. Meiotic studies and synaptonemal complex analysis in two infertile males with a 13/14 balanced translocation. *Hum Genet.* 1984;67(2):162-5. doi: 10.1007/BF00272992.
20. Wiland E., Olszewska M., Huleyuk N. et al. The effect of Robertsonian translocations on the intranuclear positioning of NORs (nucleolar organizing regions) in human sperm cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):2213. doi: 10.1038/s41598-019-38478-x.

## References

1. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018;15(6):369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
2. Nielsen J., Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81-3. doi: 10.1007/BF01213097.
3. McKinlay Gardner R. J. and others (eds), Robertsonian Translocations, Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5 edn, Oxford Monographs on Medical Genetics (New York, 2018; online edn, Oxford Academic, 1 Feb. 2018), <https://doi.org/10.1093/med/9780199329007.003.0007>
4. Vincent M.C., Daudin M., De M.P. et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl.* 2002;23(1):18-22; discussion 44-5. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02597.x.