

ЦИТОГЕНЕТИЧНИ НАХОДКИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕПРОДУКТИВНИ ПРОБЛЕМИ – РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ ОТ БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ

Мария Цветкова^{1,2}, Мария Левкова^{1,2}, Людмила Ангелова^{1,2}

¹Катедра „Медицинска генетика“, Факултет „Медицина“,
Медицински университет – Варна

²Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

CYTOGENETIC FINDINGS OF COUPLES WITH REPRODUCTIVE FAILURE – RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE BULGARIAN POPULATION

Mariya Tsvetkova^{1,2}, Mariya Levkova^{1,2}, Lyudmila Angelova^{1,2}

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Laboratory of Medical Genetics, St Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Репродуктивните нарушения (РН) включват разнообразни широко разпространени проблеми като инфертилитет, повтарящи се спонтанни аборти, мъртви раждания, раждане на деца с множество вродени аномалии и/или с умствено изоставане. Хромозомните аберации в един от двамата партньори (в 2–8%) се считат за една от причините за намалената фертилност при двойки в репродуктивна възраст.

Цел: Нашето проучване има за цел да оцени хромозомните нарушения, намерени в двойки с РН в българската популация.

Материали и методи: Бяха изследвани 1733 пациенти с РН, посетили Лабораторията по медицинска генетика – Варна за период от януари 2004 до декември 2019. При всички беше проведен конвенционален цитогенетичен анализ на резолюция от 400–550 бенда, средно по 10 метафази на пациент.

Резултати: Хромозомни аберации бяха намерени в 110 от изследваните пациенти (6,35%), като делът на жените (4,33%) е статистически значимо ($p < 0,0001$) два пъти по-голям от този при мъжете (2,02%). Най-много хромозомни нарушения бяха открити при пациентите с комбинирана репродуктивна история (40,9%, 45/110). По отношение вида на хромозомното нарушение структурните аберации (63,7%) са

ABSTRACT

Introduction: Reproductive failure (RF) includes a variety of problems such as infertility, recurrent miscarriages, stillbirths, the birth of children with multiple birth defects, and/or mental retardation. Chromosomal aberrations in one of the partners (in 2-8%) are considered to be one of the causes of reduced fertility in couples of reproductive age.

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of the chromosomal abnormalities in families with reproductive failure (RF) in the Bulgarian population.

Materials and Methods: A total of 1733 patients with unexplained RF, who visited the Laboratory of Medical Genetics–Varna, Bulgaria, between January 2004 and December 2019, were investigated by conventional cytogenetic analysis GTG differential banding technique. Approximately 10 metaphases were karyotyped for each patient on the resolution 400-550 GTG bands.

Results: Chromosomal abnormalities were found in 110/1733 infertile patients (6.35%), and the percentage of women (4.33%) was statistically significant ($p < 0.0001$), higher than that of men (2.02%). Most of the chromosomal abnormalities were found in patients with a combined reproductive history (40.9%, 45/110). Regarding the type of chromosomal abnormality, the structural aberrations (63.7%) were almost twice as many as the numerical (33.6%). The

почти два пъти повече от бройните (33,6%). Делът на комбинираните нарушения е много нисък (2,72%). Откритите от нас бройни нарушения включват само половите хромозоми, като в 91,9% са представени в мозаичен вариант. От тях 88,2% засягат лицата от женски пол ($p < 0,0001$). Пълна форма на анеуплоидия по полови хромозоми е открита само при 3 лица, всички от мъжки пол. От структурните аберации 88,6% са в пълна форма, като от тях най-често откриваната е транслокацията (82,3%).

Заклучение: Нарушената репродукция е социално значим проблем, като относителният дял на двойките с репродуктивни нарушения в световен мащаб, както и в България нараства непрекъснато. Резултатите от нашето проучване допринасят за разкриването на причините в 6,35% от двойките с РН в България и представят неоспоримата полза от провеждането на конвенционалния цитогенетичен анализ в такива двойки.

Ключови думи: репродуктивни нарушения, повтарящи се спонтанни аборти, цитогенетични находки

ВЪВЕДЕНИЕ

Репродуктивните нарушения (РН) включват разнообразни широко разпространени проблеми като инфертилитет, повтарящи се спонтанни аборти (СПА), мъртви раждания, раждане на деца с множество вродени аномалии и/или с умствено изоставане (УмИ). В световен мащаб инфертилитетът се среща при около 8–18% от двойките в репродуктивна възраст (19,26). През последните години се наблюдава тенденция към непрекъснато увеличаване на двойките с РН и в България – към 2017 г. засегнатите двойки са 145 000 (1), а към 2018 са вече 300–400 хил. (2). По отношение на причините за РН мъжете и жените показват почти еднакво участие – по 30–40% за всеки един от двата пола, а в останалите 20% могат да бъдат засегнати едновременно и двамата партньори (19,31). В спектъра на причините за мъжкия инфертилитет генетичните фактори обясняват 21–29% (23), като от тях хромозомните аберации са най-често срещаните и се откриват 10 пъти повече в инфертилни мъже (4–16%) в сравнение с общата популация (0,4%) (20,21).

Клинични данни за двойки с регистрирани спонтанно прекъснати бременности показват, че около 15–20% от разпознатите бременности завършват с неуспех (12,18,26,29,35). Повечето от тях се случват спонтанно в ранна гестационна

седмица (55–70%), въпреки че загубите във втори и трети триместър не са редки (40). Статистически данни показват, че 4–6% от жените във фертилна възраст, опитващи се да забременеят, претърпяват поне два аборта, а около 1–2% от тях имат три и повече загуби на бременност (14,25,35). Биохимични и клинични аборти се наблюдават и в 30–40% от жените, заченали чрез инвитро процедури (25).

Conclusion: RF is a socially significant problem, as the relative share of couples with reproductive disorders worldwide, as well as in Bulgaria, is constantly growing. The results of our study contribute to the detection of the causes in 6.35% of couples with RF in Bulgaria and present the undeniable benefit of conducting conventional cytogenetic analysis in such couples.

Keywords: reproductive failure, recurrent spontaneous miscarriages, cytogenetic finding

Хромозомните аберации, основно балансираните преустройства, са сравнително чести в двойки с РН, като са отговорни за около 4% от абортите. Вероятността единият родител да е носител на балансирано хромозомно преустройство нараства от около 0,3% за общата популация до 2,2% след един аборт, 4,8% след два аборта и 5,2% след три аборта (11,35). Още по-висок е рискът, когато в репродуктивната история на дадена двойка има родено дете с малформации и/или УмИ (12,35). При инфертилни двойки честотата също е удвоена – 0,6% (27). В 2–8% от двойките с репродуктивни проблеми поне единият от партньорите е носител на балансирано хромозомно преустройство. В около 3,4% от фетусите на такива двойки се установява небалансиран кариотип (7,12). Най-често срещаното структурно преустройство е транслокацията, като реципрочните транслокации представляват 81%

от всички намерени структурни преустройства (15,16,41,42).

Когато единият родител е носител на балансирано хромозомно преустройство, вероятността да се роди живо дете с небалансиран хромозомен набор е от 1% до 15% (13). Освен това при мъжете транслокациите могат да доведат до увреждане в сперматогенезата и поради това да се стигне до стерилитет (32).

Целта на това проучване е да оцени честотата на хромозомните аберации в двойки с РН в България, да потвърди значението им за неуспешната репродукция и по този начин да допринесе в полза на литературните данни в контекста на хромозомните аномалии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

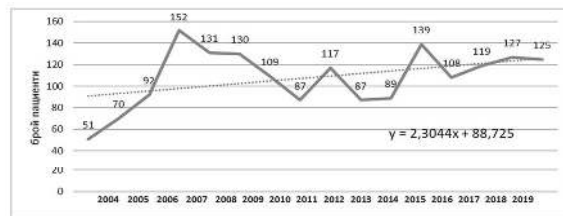
Настоящото ретроспективно проучването беше проведено в Лабораторията по медицинска генетика на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Периодът на проучването бе в рамките на 16 години (2004–2019 г.) и обхваща 1733 пациенти на възраст 16–60 г. с документирана клинична диагноза РН – инфертилитет, СПА, мъртви раждания, раждания на деца с аномалии и/или УмИ, самостоятелно или в комбинирана репродуктивна история. Селектираните индивиди са изследвани чрез конвенционален цитогенетичен анализ (рутинен кариотип), извършен по метода на G-лентово оцветяване (450–550 ленти) съгласно протокола на лабораторията, средно по 10 метафази на пациент.

Според вида на репродуктивната им неудача пациентите са разпределени на 3 групи: група I – двойки с инфертилитет със/без неуспешни процедури по асистиран репродуктивни техники (АРТ), както и лица с мъжки фактор – 589 лица; група II – двойки с два и повече СПА (независимо от наличието или отсъствието на живо и здраво дете в семейството) – 743 лица; група III – двойки с комбинирана репродуктивна история (мъртво раждане, прекъсната бременност по медицински показания, родено дете с аномалии и/или УмИ, самостоятелно или в комбинация със СПА) и фамилна обремененост – 401 лица.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В периода на изследване от 16 години (2004–2019) бяха включени общо 1733 пациенти с репродуктивни неудачи – 870 жени и 863 мъже, съставляващи 764 семейства и 205 отделни лица. Разпределението на изследваните пациенти по години показва най-общо тенденция към уве-

личаване на лицата с репродуктивни проблеми – от 51 лица през 2004 г. до 125 лица през 2019 г. или увеличение с около 2,5 пъти. Средният темп на нарастване броя на изследваните лица е около 6% (или 4,9 лица на година среден прираст). Не се наблюдава съществена разлика в броя на изследваните мъже и жени през годините, както и статистическо значимо различие при разпределението на изследваните пациентски групи по пол ($p=0.08$). Съгласно трендовия модел (фиг. 1) може да се предскаже, че след 5 години броят на пациентите с РН би бил около 137, т.е. тенденцията е към слабо и плавно покачване.



Фиг. 1. Трендови модел на пациентите с РН за периода на проучването (2004–2019)

Бройни, структурни и комбиниранни хромозомни нарушения са диагностицирани в 6,35% (110 лица) от всички изследвани, като тази честота е близка до средните проценти, съобщавани в други подобни проучвания – 5,3% с (6), 6% (5), 7,3% (17), 7,7% (4) (основно в Европа и Азия). Делът на жените (4,33%) е статистически значимо два пъти по-голям от този при мъжете (2,02%) ($p<0,001$), което отново корелира с данните от други сходни изследвания, като се смята, че е резултат от по-високата честота на бройните аберации по половите хромозоми при тях, обикновено представени под формата на ниско степенен мозаицизъм (34,38,39).

Най-много хромозомни нарушения бяха открити в пациенти от група III (комбинирана репродуктивна история) – 40,9% (45/110), следвана от група I – 30% (33/110 и група II с 29,1% (32/110). Съгласно вида на хромозомното нарушение най-голям беше броят на структурните преустройства (70 пациенти; 63,7%), почти два пъти повече от този на бройните (37 пациенти; 33,6%). Делът на комбинираните нарушения е много нисък (2,72%).

Бройни нарушения бяха открити само по половите хромозоми в 37 пациенти, според формата на нарушението в пълна форма (ПФ) в 3 пациенти и мозаична форма (МФ) в 34 пациенти (91,9%). И тримата пациенти с установена пълна форма на анеуплоидия по полови хромозоми са

Таблица 1. Общо разпределение на МФ на бройните нарушения по пол, групи и подгрупи

	Група I			Група II				Група III	
	инфертилитет без АРТ	инфертилитет (с неуспешни АРТ)	Мъжки фактор	2 СПА	3 СПА	4 СПА	5 и > СПА	КРИ	Фамилна обремененост
жени	10	3	0	10	4	0	0	3	0
мъже	0	1	1	1	1	0	0	0	0
общо	10	4	1	11	5	0	0	3	0
общо	15			16				3	

от мъжки пол и група I – двама със синдром на Клайнфелтър (47,XXY) и един пациент с кариотип 48,XXYY,inv(9)(qh). От бройните нарушения в мозаичен вариант 88,2% засягат лица от женски пол ($p < 0,0001$). При повечето от тях се касае за нискостепенен мозаицизъм (24 лица, основно от група II), с процент на аберантна клетъчна линия между 4–10%. В 2 случая от група I беше установен мозаицизъм само от по две патологични клетъчни линии – mos47,XXX[25]/48XXXX[1] и mos45,X[22]/47,XXX[8]. По-висок процент на патологична клетъчна линия беше намерен при 1 жена, също от група I – mos47,XXX [17]/46,XX[13]. Мозайка от три патологични клетъчни линии, но в съчетание с доминираща нормална линия показва още 1 жена от групата с инфертилитет – mos45,X[4]/47,XXX[2]/48,XXXX[1]/46,XX[23]. При разпределението им по групи делът на жените мозаици по половите хромозоми от група I (13 лица) и група II (14 лица) е почти равен, но докато в група II е налице основно нискостепенен мозаицизъм (от 4% до 6,7%) в съчетание с нормална клетъчна линия, в групата с инфертилитет се откриват лица с по-висок процент на патологична клетъчна линия. Именно високият процент мозаицизъм по половите хромозоми се смята, че се отразява на възможността за забременяване (особено при неуспешната асистирана репродукция) (27,28). От друга страна, нискостепенният полово хромозомен мозаицизъм се установява по-често при двойки с повтарящи се СПА. Това се потвърди и от нашето проучване, където нискостепенен мозаицизъм беше отчетен именно в групата с повтарящи се СПА (таблица 1). Ако се приеме тезата, че мозаицизмът по половите хромозоми е предпоставка за ранна менопауза, връзката на анеуплоидията с ранната менопауза би обяснила повтарящите се загуби на бременност при тези жени (30). Въпреки многото данни в тази посока обаче, все още наличието на полово хромозомен мозаицизъм в различните тъкани и последиците от него не са напълно проучени.

Структурни хромозомни преустройства бяха открити в 70 пациенти от изследваната извадка – 62 лица в пълна форма (ПФ) и 8 лица в мозаична форма (МФ). От балансираните хромозомни преустройства в ПФ най-голям беше делът на транслокациите (51 лица, 82,3%) – реципрочни (39;76,5%) и Робертсонови (12;23,5%). Намерени бяха още 10 инверсии и 1 изохромозома. Като цяло честотата на намерените от нас транслокации от всички изследвани пациенти с репродуктивни неудачи в 51/1733 (2,9%) е сходна с тази, съобщавана в по-голяма част от проучванията, проведени през последните 20 години по света (от 1,28% до 4,5%) (36). Откритите реципрочни транслокации при 39 лица (62,9%, 39/62) в нашата извадка са съпоставимо по-малко от посочените в по-голяма част от сходните проучвания, докладващи че реципрочни транслокации представляват 81% от всички намерени структурни преустройства (15,16,41,42). Вероятно причината за това са различията, характерни за отделните популации, вариациите в обема на пробите, в критериите, използвани за установяване на причините, както и в техниките за цитогенетичен анализ. Робертсонови транслокации бяха установени при общо 12 пациенти (12/62,19,3%). Те са в 50% между акроцентричните хромозоми 13/14, преобладаваща в жени (в 83,3% или 5/6), процент по-нисък от този по данни от други проучвания (75%) (12). Пациентите, носители на тези транслокации, имат повишен риск от неправилно разделяне на хромозомите, което по време на първото мейотично делене може да доведе до различни форми на сегрегация и да резултира в анеуплоидия на транслоцираните хромозоми. Транслокационна тризомия 14 в плода нормално води до загубата му още в първи триместър или до невъзможност за бременност (50%). Това може да бъде потвърдено и от нашите резултати, където при три от жените с установена rob(13;14) има повтарящи се ранни СПА, а при другите две – неуспешни АРТ процедури. За носителите на rob(13;14) общият риск от аборт не се очаква да

бъде значително различен от статистически определения от 15% (22). В корелация с други публикации, съгласно които втората по честота Робертсонова транслокация е тази между хромозоми 14/21 (22), и в нашето проучване бе получен аналогичен резултат – 25% от всички установени Робертсонови транслокации (3/12). Намерени бяха още t(14;15) (1 жена); t(13;22) (1 мъж) и t(21;22) (1 жена).

на при мъжа (3,13). Това обяснява и значително по-високия брой на реципрочни транслокации при жените (22 лица) от група III в нашето проучване спрямо мъжете (7 лица) и съответно такива, намерени само при мъже в група I (инфертилитет) (Таблица 2).

При носителите на Робертсоновите транслокации също се създава повишен риск от увеличена смъртност на гаметите и невъзможност за

Табл. 2. Разпределение на пациентите по вид на структурната аберация, пол и групи

Вид на структурно преустройство	ЖЕНИ			МЪЖЕ			ОБЩО
	I група	II група	III група	I група	II група	III група	
ТРАНСЛОКАЦИИ	3	7	25	4	3	9	51
реципрочни	0	5	22	2	3	7	39
Робертсонови	3	2	3	2	0	2	12
ИНВЕРСИИ	1	0	1	2	2	4	10
парацентрични	1	0	1	1	0	1	4
перицентрични	0	0	0	1	2	3	6
ИЗОХРОМОЗОМА	0	0	1	0	0	0	1
ОБЩО	4	7	27	6	5	13	62
	38 (4,4% от изсл. жени)			24 (2,8% от изсл. мъже)			

Най-голям брой транслокации бяха установени при пациенти от група III (25 жени и 9 мъже). В група I и група II са съответно 7 (3 жени и 4 мъже) и 10 (7 жени и 3 мъже).

При жените като цяло бяха намерени статистически значимо два пъти повече транслокации (35/51, 68,6%) спрямо тези при мъжете (16/51, 31,4%) ($p=0,009$, тест на Фишър). Преобладаването на балансирани хромозомни преустройства при жените се обяснява с факта, че тези аберации са съвместими с фертилността при тях, докато при мъжете те могат да бъдат асоциирани с тяхната инфертилитет, т.к. могат да доведат до увреждане в сперматогенезата (9). Носителите на такива преустройства имат повишен риск (50% и повече) за хромозомна нестабилност (частични хромозомни дупликации/дефишънси) по време на гаметогенезата, което води до неправилна мейотична сегрегация на балансираната транслокация и от там до по-висок риск от повтарящи се СПА, инфертилитет и раждането на деца с малформации (8,32,33). В зависимост от вида на реципрочната транслокация рискът за раждане на дете с определен малформативен синдром варира между 1 и 50%. Изчислено е, че средният риск да се роди живо дете с небалансиран хромозомен набор е около 12%, ако жената е носител на балансирана транслокация и 5%, ако тя е налич-

бременност (50%), раждане на дете с хромозомна болест (~17%) и с подобни стойности – раждане на здраво дете с нормален кариотип или на клинично здрав носител на същото преустройство. При носителство на транслокацията от мъжа вероятността за живородено дете с хромозомна болест е ниска (<1%), т.к. транслокацията може да повлияе сперматогенезата и да се наблюдава олигоспермия и съответно невъзможност за бременност (инфертилитет) (9,32). Това корелира и с данните от нашето проучване, където половината от мъжете с намерени Робертсонови транслокации бяха от група I (50% или 2/4). В същото време само един от мъжете с такова преустройство беше намерен по повод родено дете с ХБ.

В нашата извадка бяха открити 10 инверсии (16,1%, 10/62) – 6 перицентрични (9,6%; 6/62) и 4 парацентрични (6,4%; 4/62), като установеният от нас процент както за перицентрични (9,6%), така и за парацентрични (6,4%) е в статистически значимо по-висок ($p<0,001$) в сравнение с честота им в общата популация (1–3% за перицентрични и 0,1–0,5% за парацентрични инверсии) (24,37). С това нашите резултати допринасят за потвърждаване на ролята им в репродукцията, като генетичният риск за аборт при носителите на инверсии се определя от размера на инвертирания сегмент, като само тези с големина повече от 100

Мвр биха били сигнификантни за фертилността (35). Отново най-много инверсии бяха открити в група III (4).

В изследваните от нас пациенти с репродуктивни неуспехи бяха открити три лица, всички от женски пол, със съчетание от бройни и структурни хромозомни нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушената репродукция е социално значим проблем, като относителният дял на двойките с репродуктивни нарушения в световен мащаб нараства непрекъснато. Въпреки че делът на генетичните фактори като причина за РН е сравнително малък (2–8%), търсенето и откриването в частност на хромозомни нарушения в такива двойки има голямо значение, тъй като установяването на генетична причина за това дава шанс на двойката за рационално семейно планиране, извежда показание за асистирана репродукция, необходимост от дородова диагностика и профилактика на настъпила бременност.

Резултатите от настоящата работа разкриха хромозомни нарушения в 6,35% от изследваната извадка пациенти с РН, с което се потвърди значението им за неуспешната репродукция и допренесоха в полза на литературните данни в контекста на хромозомните аномалии и значението им за репродукцията като цяло. Потвърди се и ролята на конвенционалния цитогенетичен анализ в двойки с РН за разкриването на хромозомни нарушения, които имат както важно диагностично, така и важно прогностично значение при евентуална бъдеща бременност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хараламбова С. Инфертилитет и качество на живот при жени в процедури по асистирана репродукция. *Население*. 2018;36(2):173–192.
2. Янев С. Между 300 и 400 000 са младите хора с репродуктивни проблеми. *News.bg*. 2018 Jun 6.
3. A.B. J. Recurrent Spontaneous Abortions (RSA). *NIRMAN*. 2006.
4. Al Hussain M, Al-Nuaim L, Talib ZA, Zaki OK. Cytogenetic study in cases with recurrent abortion in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2000;20(3–4):233–6.
5. AL-Hassanee AJ, Abdulameer SJ, Kashmoola MA. Chromosomal abnormality in couple with repeated abortion. *Med J Tikrit*. 2012;1(181):48–53.
6. Azim M, Khan AH, Khilji ZL, Pal JA, Khurshid M. Chromosomal abnormalities as a cause of

recurrent abortions: a hospital experience. *J Pakistan Med Assoc*. 2003;53:117.

7. Boue A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn*. 1984;4(7):45–67.
8. Celep F, Karagüzel A, Özeren M, Bozkaya H. The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(1):106–9.
9. Chandley AC, Edmond P, Christie S, Gowans L, Fletcher J, Frackiewicz A, et al. Cytogenetics and infertility in man* I. Karyotype and seminal analysis: Results of a five-year survey of men attending a subfertility clinic. *Ann Hum Genet*. 1975;39(2):231–54.
10. Chelly J. MRX review. *Am J Med Genet*. 2000;94(5):364–6.
11. Çirakoğlu A, Yilmaz Ş, Kuru D, Tarkan-Argüden Y, Güven GS, Deviren A, et al. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent pregnancy loss. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2010;30(4):1185–8.
12. Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, Dalal AB. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in Southern region of India: Report and review. *J Assist Reprod Genet*. 2011.
13. Farcas S, Belengeanu V, Popa C, Stoicanescu D, Stoian M, Veliscu M, et al. Role of chromosomal translocations in recurrent spontaneous abortion. *Timisoara Med J*. 2007;2:117–21.
14. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol [Internet]*. 2009;2(2):76–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609401>
15. Gaboon NEA, Mohamed AR, Elsayed SM, Zaki OK, Elsayed MA. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt. *Turkish J Med Sci*. 2015;45(1):208–13.
16. Ghazaey S, Keify F, Mirzaei F, Maleki M, Tootian S, Ahadian M, et al. Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern iran. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(1):47.
17. Gonçalves RO, Santos WVB, Sarno M, Cerqueira BAV, Gonçalves MS, Costa OLN. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2014;36(3):113–7.
18. Houmaid H, El Bekkay C, Nassereddine S, Talbi H, Amehdare L, Hilali A. Chromosomal Abnormalities in 238 Couples with Recurrent Miscarriages in Morocco. *Open J Genet*. 2018;8(02):15.
19. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411–26.

20. Kovacheva K, Kotsev R, Konova E, Rilcheva V, Kamburova Z, Simeonova M. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Bulgarian male with azoospermia or severe oligospermia. *J IMAB–Annual Proceeding Sci Pap.* 2018;24(4):2217–22.
21. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(2):271–85.
22. Kumar, R., Tanwar, M., Ammini, A. C., Kumar, R., Gupta, N. P., Sharma, R. K., & Dada, R. (2008). Robertsonian translocation and their role in pathogenesis of recurrent in vitro fertilization failure. *Medical Science Monitor*, 14(12), CR617-CR620.
23. Lee JY, Dada R, Sabanegh E, Carpi A, Agarwal A. Role of genetics in azoospermia. *Urology.* 2011;77(3):598–601.
24. Lee SY, Lee BY, Park JY, Choi EY, Lee YW, Oh AR, et al. Paracentric inversions found in prenatal diagnosis. *J Genet Med.* 2013;10(2):104–8.
25. Meka A, Reddy BM. Recurrent spontaneous abortions: an overview of genetic and non-genetic backgrounds. *Int J Hum Genet.* 2006;6(2):109–17.
26. Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the romanian population. *Balk J Med Genet.* 2012;15(2):23–8.
27. Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris M, Amice V, Le Martelot MT, Roche S, et al. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. A study of 370 couples and review of the literature. *Int J Androl.* 2004;27(3):178–82.
28. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res.* 2005;122(1):34.
29. Najafi K, Gholami S, Moshtagh A, Bazrgar M, Sadatian N, Abbasi G, et al. Chromosomal aberrations in pregnancy and fetal loss: Insight on the effect of consanguinity, review of 1625 cases. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019 Aug 1;7(8):e820. Available from: <https://doi.org/10.1002/mgg3.820>
30. Nazmy, Nahla A. Cytogenetic studies of couples with reproductive failure in Alexandria, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*, 2008, 83.3-4: 255-271.
31. Niroumanesh S, Mehdipour P, Farajpour A, Darvish S. A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. *Ann Saudi Med.* 2011;31(1):77–9.
32. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine e-book. Elsevier Health Sciences; 2015.
33. Panasiuk B, Danik J, Lurie I, Stasiewicz-Jarocka B, Lesniewicz R, Sawicka A, et al. Reciprocal chromosome translocations involving short arm of chromosome 9 as a risk factor of unfavorable pregnancy outcomes after meiotic malsegregation 2:2. *Adv Med Sci.* 2009;54(2):203.
34. Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2257–63.
35. Pokale Y, Khadke P. Cytogenetic studies of recurrent miscarriage-A review. *Int STD Res Rev.* 2016;1–18.
36. Radoslava Emilova, Mihaela Mladenova AT and IB. Results from cytogenetic studies in patients with reproductive failure (a 20-year experience). In: 12th Balkan Congress of Human Genetics. Plovdiv, Bulgaria; 2017.
37. Rao B V, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Pericentric inversion of chromosome 9 [inv (9) (p12q13)]: Its association with genetic diseases. *Indian J Hum Genet.* 2006;12(3):129–32.
38. Scholtes MCW, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten DG, Marx K, Wohlers S, et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1998;70(5):933–7.
39. Schreurs A, Legius E, Meuleman C, Fryns J-P, D'Hooghe TM. Increased frequency of chromosomal abnormalities in female partners of couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2000;74(1):94–6.
40. Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, et al. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017;152(2):81–9.
41. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril.* 2004;81(2):367–73.
42. Yu MY, Chen YL, Qiu J. Cytogenetic analysis on patients with a history of spontaneous abortion. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban= J Zhejiang Univ Med Sci.* 2002;31(5):375–8.

Адрес за кореспонденция:

Мария Кирякова Цветкова
Медицинска генетика, Факултет „Медицина“
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: maria_mih@abv.bg