

doi 10.18699/vjgb-25-71

Исследование мейотической сегрегации хромосомы 7 с парацентрической инверсией в сперматозоидах гетерозиготного носителя

М.М. Антонова , Д.А. Юрченко , Ж.Г. Маркова , Н.В. Шилова 

Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 masha-antonova-1999@yandex.ru

Аннотация. Парацентрическая инверсия (ПаИ) – это редкая сбалансированная внутривнутрихромосомная структурная перестройка. Хотя гетерозиготные носители ПаИ обычно не имеют клинически значимых аномалий фенотипа, факт присутствия в кариотипе хромосомы с инвертированным сегментом предопределяет проблемы синapsиса и рекомбинации в мейозе у таких индивидов и приводит к формированию рекомбинантных хромосом с хромосомным дисбалансом. Риск рождения больного ребенка для носителей ПаИ из-за производства несбалансированных гамет в результате мейотической рекомбинации считается низким. Однако были описаны случаи рождения ребенка с нарушением интеллектуального развития и/или пороками развития, случаи спонтанных аборт, бесплодия у носителей из-за классической рекомбинации в инвертированном хромосомном сегменте. ПаИ могут быть сформированы на различных хромосомах. Показано, что у человека одной из частых среди парацентрических инверсий является ПаИ с локализацией точек разрыва в длинном плече хромосомы 7. С целью оценки мейотического поведения хромосомы 7 с парацентрической инверсией в длинном плече и эмпирического риска формирования гамет с рекомбинантными хромосомами проведено молекулярно-цитогенетическое исследование клеток эякулята у мужчины – гетерозиготного носителя ПаИ хромосомы 7 – $inv(7)(q11.23q22)$. Рекомбинантные хромосомы 7 обнаружены с частотой 0.7 % и в гаметах представлены суммарно реципрокными продуктами разрыва дицентрической хромосомы 7. Сперматозоиды с дицентрической хромосомой 7 не обнаружены, что подтверждает факт нестабильности этой хромосомы в мейозе I у носителя данной парацентрической инверсии. Показано, что мейотическая сегрегация у гетерозиготного носителя $inv(7)(q11.23q22)$ проходит с преимущественным формированием гамет с инвертированной и интактной хромосомой 7 с частотой 52.2 и 47.8 % соответственно. Впервые получены сведения о частоте формирования гамет с рекомбинантными хромосомами при мейотической сегрегации $inv(7)(q11.23q22)$, что подтверждает факт наличия кроссинговера в инверсионной петле. Персонализированный риск формирования гамет (зигот) с дисбалансом материала хромосомы 7 у гетерозиготного носителя данной инверсии является низким.

Ключевые слова: парацентрическая инверсия; хромосома 7; FISH сперматозоидов; мейотическая сегрегация; рекомбинантные хромосомы

Для цитирования: Антонова М.М., Юрченко Д.А., Маркова Ж.Г., Шилова Н.В. Исследование мейотической сегрегации хромосомы 7 с парацентрической инверсией в сперматозоидах гетерозиготного носителя. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):652-657. doi 10.18699/vjgb-25-71

Study of the meiotic segregation of chromosome 7 with a paracentric inversion in spermatozoa of a heterozygous carrier

М.М. Antonova , D.A. Yurchenko , Zh.G. Markova , N.V. Shilova 

Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 masha-antonova-1999@yandex.ru

Abstract. A paracentric inversion (PAI) is a rare type of balanced intrachromosomal structural rearrangement. Heterozygotes for PAI are usually phenotypically normal, but the presence of the inversion may occasionally lead to synapsis and recombination disruptions during meiosis. PAI can be responsible for the production of recombinant chromosomes and unbalanced gametes. The risks associated with the birth of a child with chromosomal imbalances due to the generation of unbalanced crossover gametes is considered to be low. Nonetheless, viable offspring with intellectual disabilities and/or congenital abnormalities, as well as early miscarriages, stillbirth and infertility in heterozygous carriers of PAI have been described. Paracentric inversions may arise on various chromosomes. PAI with breakpoints on the long arm of chromosome 7 is among the most prevalent ones in humans. To assess the meiotic behavior of abnormal chromosome 7, as well as the empirical risk of producing gametes with recombinant chromosomes, the sperm FISH analysis of a male heterozygous carrier of $inv(7)(q11.23q22)$ was performed. The percentage of recombinant sperms was 0.7 % and chromosomal imbalance was represented as reciprocal breakage products of a dicentric chromosome 7. Notably,

spermatozoa with a dicentric chromosome 7 were not observed, which confirms its instability during meiosis I. Meiotic segregation analysis in the heterozygous carrier of *inv(7)(q11.23q22)* revealed a predominant formation of gametes containing either the inverted or the intact chromosome 7, occurring at frequencies of 52.2 and 47.8 %, respectively. This report is the first study providing a detailed description of meiotic segregation patterns of *inv(7)(q11.23q22)* by using a sperm FISH approach. Recombinant gamete formation confirms the occurrence of crossing-over within the inversion loop. Consequently, the individual risk of generating gametes (and subsequent zygotes) with chromosome 7 imbalance for this heterozygous carrier remains low.

Key words: paracentric inversion; chromosome 7; sperm FISH; meiotic segregation; sperm recombinant chromosomes

For citation: Antonova M.M., Yurchenko D.A., Markova Zh.G., Shilova N.V. Study of the meiotic segregation of chromosome 7 with paracentric inversion in spermatozoa of heterozygous carrier. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):652-657. doi 10.18699/vjgb-25-71

Введение

Инверсия – внутрихромосомная структурная перестройка, при которой возникают два разрыва и сегмент, лежащий между точками разрыва, поворачивается на 180°. При парацентрических инверсиях (ПаИ) хромосом обе точки разрыва расположены на одном плече одной и той же хромосомы. Таким образом, центромера не участвует в перестройке и перестроенная хромосома состоит из инвертированного сегмента и двух фланкирующих, дистальных, неинвертированных областей. ПаИ встречаются с частотой 0.1–0.5 % (Gardner, Amor, 2018). Чаще всего они обнаруживаются в хромосомах 1, 3, 5, 6, 7, 11 с локализацией точек разрыва в 3(p13p25), 6(p12p23), 6(p12p25), 7(q11q22) и 11(q21q23) (Pettenati et al., 1995). Гетерозиготные носители ПаИ не имеют клинически значимых аномалий фенотипа (Madan, 1995; Yang et al., 1997; Muss, Schwantz, 2007). Однако присутствие в кариотипе хромосомы с инвертированным сегментом предопределяет проблемы ее мейотической сегрегации и приводит к формированию гамет с рекомбинантными хромосомами, а впоследствии – зигот с хромосомным дисбалансом и рождению ребенка с хромосомной патологией. Особенностью синапсиса и рекомбинации парацентрической инверсии в пахитене профазы мейоза I является формирование инверсионной петли (рис. 1, а).

В зависимости от количества кроссинговеров между нормальной хромосомой и ее гомологом с ПаИ возможны различные варианты мейотической сегрегации хромосом. Если кроссинговер происходит вне инверсионной петли, то рекомбинантные хромосомы не образуются. Возникновение единичного кроссинговера в инверсионной петле может приводить к формированию рекомбинантной дицентрической хромосомы и ацентрического фрагмента (см. рис. 1, б, фрагмент 1) (Phelan et al., 1993; Anton et al., 2005). Клетка, содержащая ацентрический фрагмент, подвергается апоптозу. Дицентрическая хромосома нестабильна и во время анафазы мейоза I может подвергаться разрыву с возникновением гамет с аномальными хромосомами: одна – с инвертированной дупликацией со смежной делецией терминального района (*inv dup del*), вторая – с терминальной делецией плеча хромосомы (Feldman et al., 1993; Mitchell et al., 1994) (см. рис. 1, б, фрагмент 2). Эмпирический риск формирования гамет с рекомбинантными хромосомами может быть оценен при FISH-анализе клеток эякулята (Bhatt et al., 2009; Balasar, Asar, 2020). В случаях классического варианта сегрегации, с образованием нестабильной дицентрической хромосомы, достаточно использовать коммерческие ДНК-зонды на центромерный и соответствующий субтеломерный район хромосомы с парацентрической инверсией.

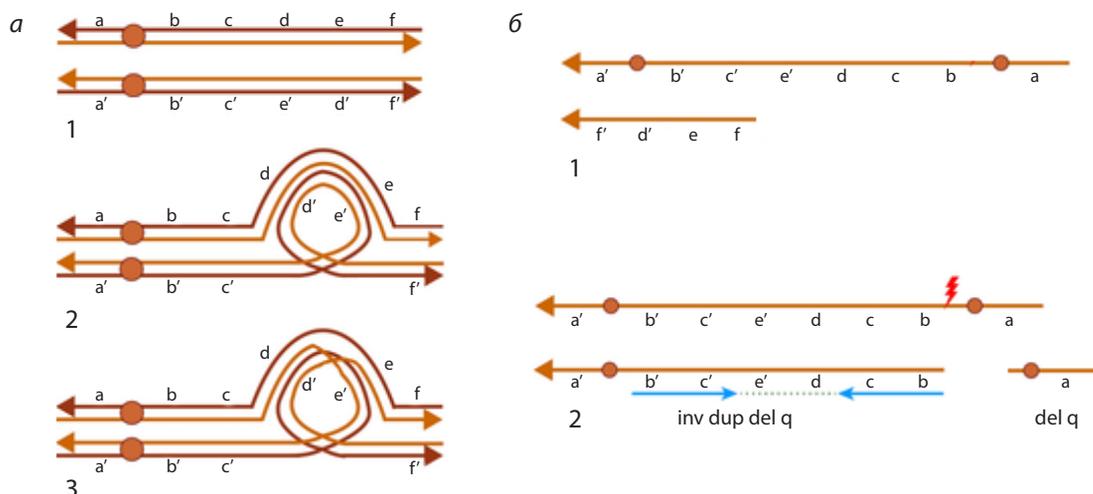


Рис. 1. Мейотическая сегрегация хромосомы с ПаИ.

а – формирование инверсионной петли в мейозе I: гомологичные хромосомы, нижняя имеет инверсию (1); образование инверсионной петли (2); кроссинговер в пределах инверсионной петли (3). б – теоретически возможные варианты гамет при мейотической сегрегации ПаИ: дицентрическая хромосома и ацентрический фрагмент (1); разрыв дицентрической хромосомы, образование *inv dup del* и хромосомы с терминальной делецией плеча (2). Адаптировано из (Burssted et al., 2022).

В немногочисленных сообщениях по исследованию мейотической сегрегации у носителей инверсий отмечается широкая вариабельность данных по частоте гамет с рекомбинантными хромосомами: от полного их отсутствия до 38 % (Morel et al., 2007; Anton et al., 2005; Bhatt et al., 2009). Такая вариабельность предопределяет различный эффект, который инверсии могут оказывать на репродуктивный анамнез супружеских пар. У мужчин – гетерозиготных носителей ПаИ определение уровня аномальных гамет позволяет не только оценить частоту рекомбинационных событий, но и персонализировать риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом и обеспечить более эффективное медико-генетическое консультирование семьи.

Цель нашего исследования – оценить мейотическую сегрегацию хромосомы 7 с парацентрической инверсией в препаратах из клеток эякулята и определить частоту формирования гамет с рекомбинантными хромосомами.

Материал и методы

Пациент – здоровый мужчина без клинических аномалий фенотипа, возраст 41 год, состоит в программе ВРТ для проведения ПГТ-М. Материалом для исследования являлись образцы периферической венозной крови и эякулята пациента.

Цитогенетическое исследование выполнено на культивированных лимфоцитах периферической крови по стандартному протоколу (Цитогенетические методы..., 2009). При анализе GTG-окрашенных хромосом (550 бэндов) выявлен кариотип – 46,XY,inv(7)(q11.23q22).

Были рассчитаны размеры инвертированного сегмента относительно q-плеча и всего размера хромосомы 7, которые составили 27.4 и 16.8 % соответственно.

Препараты из сперматозоидов получали в соответствии с ранее разработанным протоколом (Тарлычева и др., 2021).

FISH-анализ сперматозоидов проводили с использованием ДНК-зондов на центромерный район хромосомы 7 (SE 7 (D7Z1), SpBlue), субтеломерный район длинного плеча хромосомы 7 (Subtel 7q, SpRed), субтеломерный район длинного плеча хромосомы 2 (Subtel 2q, SpGreen) в качестве контроля плоидности и эффективности гибридизации (Leica, Kreatech, Германия) по протоколу фирмы-производителя. FISH-анализ лимфоцитов периферической крови проводили с помощью локус-специфичных ДНК-зондов на хромосому 7, меченных различными флуорохромами: ELN (7q11) (SpO)/7q22 (SpG) (Leica, Kreatech, Германия).

Анализ гибридизационных сигналов осуществляли на эпифлуоресцентном микроскопе Axio Imager M.1 (Carl Zeiss, Германия) с соответствующим набором светофильтров и использованием компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems, Германия).

Результаты

При FISH-анализе лимфоцитов периферической крови у пациента была подтверждена ПаИ (рис. 2).

Для того чтобы оценить частоту гамет с рекомбинантными и нерекомбинантными (нормальными и инвертированными) хромосомами 7, было проведено FISH-исследование клеток эякулята пациента с комбинацией ДНК-зондов на субтеломерную область длинного плеча и центромерный район хромосомы 7, а также на субтеломерный район короткого плеча хромосомы 2. В гаметах с нерекомбинантными хромосомами должны наблюдаться один голубой, один красный и один зеленый гибридизационные сигналы. При наличии в гаметах рекомбинантных хромосом – inv dup del(7q) или del(7q) – будут только один голубой (от центромерного района хромосомы 7) и зеленый (контрольный) гибридизационные сигналы. Красный гибридизационный сигнал не будет визуализироваться, поскольку на всех таких хромосомах имеет место терми-

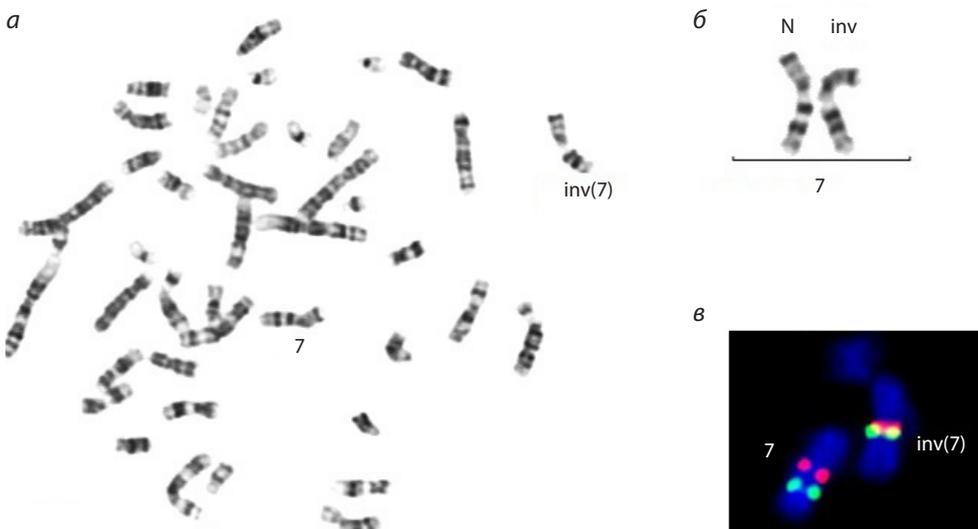


Рис. 2. Метафазная пластинка (а), фрагмент кариограммы пациента с inv(7)(q11.23q22) (б) и результат гибридизации с локус-специфичными ДНК-зондами на хромосому 7 (в). Сближение гибридизационных сигналов от локус-специфичных ДНК-зондов на регионы 7q11 (красный) и 7q22 (зеленый) в одном из гомологов хромосомы 7 свидетельствует о наличии ПаИ.

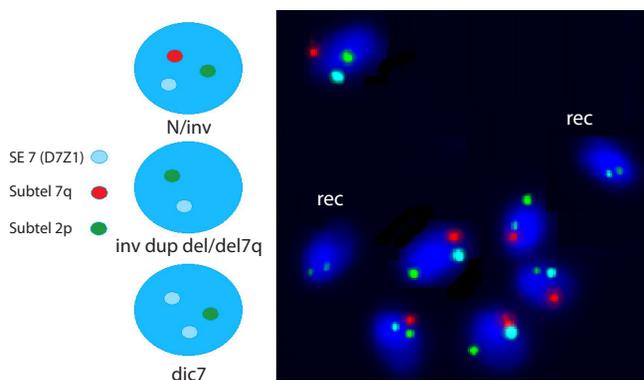


Рис. 3. Паттерны гибридизации, ожидаемые в гаметах вследствие кроссинговера в инверсионной петле у мужчины-носителя *inv(7)(q11.23q22)*, и результат FISH-анализа на препаратах из эякулята гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* для оценки частоты гамет с рекомбинантными хромосомами 7.

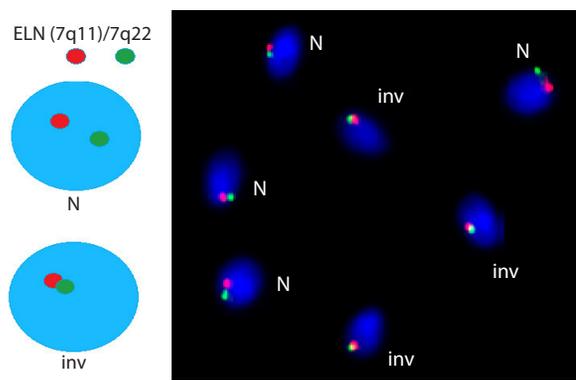


Рис. 4. Паттерны гибридизации, позволяющие провести оценку типов гамет при отсутствии рекомбинации в инверсионной петле у мужчины-носителя *inv(7)(q11.23q22)*, и результат FISH исследования на препаратах из эякулята гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* при оценке частоты гамет с интактной и инвертированной хромосомами 7.

Таблица 1. Частота гамет с нерекомбинантными и рекомбинантными хромосомами 7

ДНК-зонды	N/inv		Inv dup del/del7q		Дицентрические		Всего клеток
	Число клеток	%	Число клеток	%	Число клеток	%	
SE 7/Subtel 7q	6074	99.3	42	0.7	0	0	6116

Таблица 2. Частота гамет с интактными и инвертированными хромосомами 7

ДНК-зонды	Inv		N		Всего клеток	Критическое значение <i>t</i> -критерия	<i>p</i>
	Число клеток	%	Число клеток	%			
ELN (7q11)/7q22	1697	52.2	1553	47.8	3250	1.972	<0.05

нальная делеция длинного плеча хромосомы 7. При этом гаметы с рекомбинантной дицентрической хромосомой можно определить по наличию двух голубых гибридационных сигналов, соответствующих центромерному району хромосомы 7, и одного зеленого контрольного сигнала (рис. 3).

Результаты анализа частоты гамет с нерекомбинантными (нормальными и сбалансированными) и рекомбинантными хромосомами 7 приведены в табл. 1. При анализе 6116 клеток эякулята рекомбинантные хромосомы 7 обнаружены с частотой 0.7 % и в зрелых половых клетках (гаметах) представлены суммарно реципрокными продуктами разрыва дицентрической хромосомы 7. Сперматозоиды с рекомбинантной дицентрической хромосомой 7 не выявлены, что подтверждает факт нестабильности этой хромосомы в мейозе I у носителя данной парацентрической инверсии.

Чтобы оценить частоту гамет с интактными и инвертированными хромосомами 7, мы провели FISH-исследование с комбинацией ДНК-зондов на участки q11 (красный гибридационный сигнал) и q22 (зеленый гибридационный сигнал) хромосомы 7. По степени удаленности полученных сигналов можно было судить, является ли хромосома 7 интактной или присутствует инверсия. При наличии инверсии наблюдается сближение красного и зеленого гибридационных сигналов (рис. 4).

Результаты анализа частоты гамет с интактными и инвертированными хромосомами 7 представлены в табл. 2. Было проанализировано 3250 клеток, частота клеток с инвертированной и интактной хромосомой 7 составила 52.2 и 47.8 % соответственно.

Обсуждение

Конституциональные хромосомные аномалии являются одним из известных генетических факторов мужского бесплодия, повышенного риска невынашивания беременности и рождения детей с пороками развития. Парацентрические инверсии могут не только быть причинами нарушений мейоза и сперматогенеза, но также приводить к формированию в ходе гаметогенеза у мужчин зрелых половых клеток с хромосомным дисбалансом вследствие образования в мейозе I рекомбинантных хромосом. По классическому сценарию мейотической сегрегации ПаИ кроссинговер в инверсионной петле приводит к формированию дицентрической хромосомы, последующему ее разрыву и образованию гамет с *inv dup del* и делетированной хромосомами.

Многие факторы влияют на образование инверсионной петли, в том числе размер инвертированного сегмента. Риск формирования гамет с рекомбинантными хромосомами зависит от вероятности мейотического кроссинговера, происходящего в инверсионной петле. Если инверсия

небольшая по размеру, вероятность кроссинговера мала, поскольку их количество, по-видимому, пропорционально длине хромосомы. При исследовании мейотической сегрегации перичентрических инверсий было показано, что при инвертированном сегменте с относительным размером <30 % от длины хромосомы гаметы с рекомбинантными хромосомами не формируются. Если размер инвертированного сегмента составляет 30–50 % от длины хромосомы, то рекомбинантные гаметы образуются с частотой <5 %, которая возрастает до 20.5 %, когда длина инвертированного сегмента более 50 % (Morel et al., 2007). Положительная корреляция размера инвертированного сегмента и частоты формирования гамет с рекомбинантными хромосомами отмечается и в немногочисленных исследованиях мейотического поведения ПаИ. Так, при анализе паттерна мейотической сегрегации в бластоцистах при преимплантационном генетическом тестировании супружеских пар с носительством ПаИ показано, что частота бластоцист с рекомбинантными хромосомами возрастала с увеличением размера инвертированного сегмента и варьировала от полного их отсутствия при относительном размере инверсии менее 37.5 % до 12 % при большем размере (Xie et al., 2019). Ранее нами также было установлено, что частота формирования гамет с рекомбинантными хромосомами у гетерозиготного носителя полиморфной ПаИ в коротком плече хромосомы 8 при относительном размере инвертированного сегмента 3.2 % составляет 0.03 % (Юрченко и др., 2022).

Поскольку только одно плечо хромосомы вовлечено в ПаИ, а также в соответствии с выводами о том, что синапсис начинается дистально на обоих плечах хромосом (в метацентрических и субметацентрических хромосомах) и затрагивает только одно плечо в акроцентрических хромосомах (Brown et al., 1998), было предложено изменить критерий оценки для ПаИ и рассчитывать размер инвертированного сегмента по отношению не к целой хромосоме, а к размеру плеча, в котором локализована инверсия. Установлено, что при относительном размере ПаИ менее 50 % длины соответствующего плеча хромосомы частота рекомбинантных сперматозоидов варьирует от 0 до 3.72 %, а при относительном размере ПаИ больше 50 % составляет 10 % и более (Bhatt et al., 2014). В рассматриваемом нами случае у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* при размере инвертированного сегмента 16.8 % от длины хромосомы 7 и 27.4 % от ее q-плеча частота рекомбинантных гамет составила 0.7 %. Полученные данные подтверждают установленную для ПаИ корреляцию между размером инвертированного сегмента и частотой рекомбинации.

В ряде исследований мужского гаметогенеза носителей ПаИ отмечается факт отсутствия рекомбинантных хромосом при мейотической сегрегации *inv(7)(q11q22)* (Bhatt et al., 2009, 2014). Авторы ссылаются на оригинальную работу (Martin, 1986), в которой анализ мейотической сегрегации проводился на пронуклеарных хромосомах, полученных при *in vitro* пенетрации сперматозоидов носителя *inv(7)(q11q22)* в яйцеклетки золотистого хомячка (*Mesocricetus auratus*). При анализе 94 метафазных пластинок был сделан вывод об отсутствии рекомбинантных хромосом 7 (Martin, 1986).

В проведенном нами анализе по оценке частоты рекомбинантных хромосом 7 был исследован паттерн гибридизации в более чем 6000 клеток эякулята. Это позволило получить достоверные данные о наличии рекомбинантных хромосом у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* и опровергнуть полученные ранее сведения.

Частота гамет с инвертированной хромосомой 7 статистически значимо отличалась от частоты гамет с интактной хромосомой 7 ($p < 0.05$). Таким образом, мы предполагаем, что у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* при мейотической сегрегации имеет место преимущественная тенденция к формированию гамет с инвертированной хромосомой 7. Точное заключение о такой тенденции сделать сложно, поскольку есть вероятность случайного сближения сигналов и, как следствие, формирование систематической ошибки может привести к завышению частоты гамет с инвертированной хромосомой 7.

Заключение

Одним из ключевых моментов медико-генетического консультирования семей с носительством хромосомных перестроек является установление риска рождения детей с хромосомными аномалиями, обусловленными патологическими типами сегрегации хромосом в гаметогенезе у родителя – носителя хромосомной перестройки. Определение степени генетического риска, тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой хромосомной патологии дает возможность составить персонализированную тактику профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка. FISH-анализ клеток эякулята – специфичный метод изучения мейотического поведения хромосомных аномалий, в том числе парацентрических инверсий. Определение эффективной комбинации ДНК-зондов для молекулярно-цитогенетического анализа мужского гаметогенеза позволяет провести анализ паттерна сегрегации и оценить частоту рекомбинационных событий, происходящих в мейозе у носителя хромосомной аномалии. Риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом напрямую зависит от частоты формирования рекомбинантных гамет.

В результате проведенного исследования показано, что мейотическая сегрегация парацентрической инверсии в длинном плече хромосомы 7, *inv(7)(q11.23q22)*, происходит с преимущественным формированием гамет, несущих интактную или инвертированную хромосому 7. Впервые получены сведения о частоте формирования гамет с рекомбинантными хромосомами при мейотической сегрегации *inv(7)(q11q22)*, что подтверждает факт наличия кроссинговера в инверсионной петле. Персональный риск формирования гамет (зигот) с хромосомным дисбалансом у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11q22)* составляет 0.7 % и является низким.

Список литературы / References

- Тарлычева А.А., Маркова Ж.Г., Юрченко Д.А., Шилова Н.В. Оптимизация протокола обработки препаратов эякулята для последующего молекулярно-цитогенетического исследования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(10):603-609. doi 10.51620/0869-2084-2021-66-10-603-609

- [Tarlycheva A.A., Markova Zh.G., Yurchenko D.A., Shilova N.V. Optimization of the sperm processing protocol for subsequent molecular cytogenetic studies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(10):603-609. doi 10.51620/0869-2084-2021-66-10-603-609 (in Russian)]
- Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней. Методическое пособие для врачей. М., 2009
- [Cytogenetic Methods of Diagnosis of Chromosomal Diseases. Methodical manual for doctors. Moscow, 2009 (in Russian)]
- Юрченко Д.А., Тарлычева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Шилова Н.В. Оценка частоты рекомбинации в инверсионной петле у носителя полиморфной парацентрической инверсии 8p23.1. *Медицинская генетика*. 2022;21(12):60-63. doi 10.25557/2073-7998.2022.12.60-63
- [Yurchenko D.A., Tarlycheva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Shilova N.V. Estimation of the frequency of recombination in the inversion loop in a carrier of polymorphic paracentric inversion 8p23.1. *Medicinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2022; 21(12):60-63. doi 10.25557/2073-7998.2022.12.60-63 (in Russian)]
- Anton E., Blanco J., Egozcue J., Vidal F. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3-4): 297-304. doi 10.1159/000086903
- Balasar Ö., Acar H. Investigation of the interchromosomal effects in male carriers with structural chromosomal abnormalities using FISH. *Turk J Urol*. 2020;46(3):178-185. doi 10.5152/tud.2020.19255
- Bhatt S., Moradkhani K., Mrasek K., Puechberty J., Manvelyan M., Hunstig F., Lefort G., Weise A., Lespinasse J., Sarda P., Liehr T., Hamamah S., Pellestor F. Breakpoint mapping and complete analysis of meiotic segregation patterns in three men heterozygous for paracentric inversions. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):44-50. doi 10.1038/ejhg.2008.144
- Bhatt S.S., Manvelyan M., Moradkhani K., Hunstig F., Mrasek K., Puechberty J., Lefort G., Sarda P., Weise A., Liehr T., Pellestor F. Inverted segment size and the presence of recombination hot spot clusters matter in sperm segregation analysis. *Cytogenet Genome Res*. 2014;142(2):145-149. doi 10.1159/000356142
- Brown G.M., Leversha M., Hulten M., Ferguson-Smith M.A., Afara N.A., Furlong R.A. Genetic analysis of meiotic recombination in humans by use of sperm typing: reduced recombination within a heterozygous paracentric inversion of chromosome 9q32-q34.3. *Am J Hum Genet*. 1998;62(6):1484-92. doi 10.1086/301863
- Burssed B., Zamariolli M., Bellucco F.T., Melaragno M.I. Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. *Mol Cytogenet*. 2022;15(1):23. doi 10.1186/s13039-022-00600-6
- Feldman G.L., Weiss L., Phelan M.C., Schroer R.J., Van Dyke D.L. Inverted duplication of 8p: ten new patients and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1993;47(4):482-486. doi 10.1002/ajmg.1320470410
- Gardner R.J. McKinlay, Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling. Oxford Univ. Press, 2018. doi 10.1093/med/9780199329007.001.0001
- Madan K. Paracentric inversions: a review. *Hum Genet*. 1995;96(5): 503-515. doi 10.1007/BF00197403
- Martin R.H. Sperm chromosome analysis in a man heterozygous for a paracentric inversion of chromosome 7 (q11q22). *Hum Genet*. 1986; 73(2):97-100. doi 10.1007/BF00291594
- Mitchell J.J., Vekemans M., Luscombe S., Hayden M., Weber B., Richter A., Sparkes R., Kojis T., Watters G., Der Kaloustian V.M. U-type exchange in a paracentric inversion as a possible mechanism of origin of an inverted tandem duplication of chromosome 8. *Am J Med Genet*. 1994;49(4):384-387. doi 10.1002/ajmg.1320490406
- Morel F., Laudier B., Guérif F., Couet M.L., Royère D., Roux C., Bresson J.L., Amice V., De Braekeleer M., Douet-Guilbert N. Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*. 2007;22(1): 136-141. doi 10.1093/humrep/del317
- Muss B., Schwanz G. Characterization of inversions as a type of structural chromosome aberration. *Int J Hum Genet*. 2007;7(2):141-161. doi 10.31901/24566330.2007/07.02.04
- Pettenati M.J., Rao P.N., Phelan M.C., Grass F., Rao K.W., Cosper P., Carroll A.J., ... Jackson-Cook C., Brown J., Schwartz S., Van Dyke D.L., Palmer C.G. Paracentric inversions in humans: a review of 446 paracentric inversions with presentation of 120 new cases. *Am J Med Genet*. 1995;55(2):171-187. doi 10.1002/ajmg.1320550207
- Phelan M.C., Stevenson R.E., Anderson E.V., Jr. Recombinant chromosome 9 possibly derived from breakage and reunion of sister chromatids within a paracentric inversion loop. *Am J Med Genet*. 1993;46(3):304-308. doi 10.1002/ajmg.1320460313
- Xie P., Hu L., Tan Y., Gong F., Zhang S., Xiong B., Peng Y., Lu G.X., Lin G. Retrospective analysis of meiotic segregation pattern and interchromosomal effects in blastocysts from inversion preimplantation genetic testing cycles. *Fertil Steril*. 2019;112(2):336-342.e3. doi 10.1016/j.fertnstert.2019.03.041
- Yang S.P., Bidichandani S.I., Figuera L.E., Juyal R.C., Saxon P.J., Baldini A., Patel P.I. Molecular analysis of deletion (17)(p11.2p11.2) in a family segregating a 17p paracentric inversion: implications for carriers of paracentric inversions. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5): 1184-1193

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.02.2025. После доработки 03.06.2025. Принята к публикации 04.06.2025.