

Спектр хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами

Л.В. Тавокина

Медицинский Центр ТОВ «Исида-IVF», г. Киев

В статье представлены результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического тестирования 210 супружеских пар (420 пациентов) с проблемами репродукции. В 46 (10,95%) случаях кариотипы пациентов содержали различные типы хромосомных перестроек. Структурные хромосомные перестройки типа перичентрических инверсий (inv), Робертсоновских транслокаций (der), реципрокных сбалансированных транслокаций (t), а также маркерных хромосом (mar) преобладали над числовыми хромосомными aberrациями (89,13% и 10,87% случаев соответственно). В общей группе обследованных пациентов было 19 (4,52%) случаев, в кариотипе которых обнаруживали «скрытый» или минимальный хромосомный мозаицизм, в первую очередь, по половым X- и Y-хромосомам.

Пациенты с выявленными хромосомными аномалиями в кариотипе нуждаются в дифференцированном подходе при лечении, включая методы вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание, множественные врожденные пороки развития, хромосомная аномалия.

В группу пациентов с репродуктивными проблемами принято относить пациентов с первичным и вторичным бесплодием, привычным невынашиванием, антенатальной гибелью плода, рождением ребенка с множественными врожденными пороками развития (МВПР) и/или микроаномалиями развития (МАР) в анамнезе и др. Заслуживает внимание и мужское бесплодие: в структуре причин бесплодного брака оно составляет более 40%. В то же время в монографии В.С. Баранова и Т.В. Кузнецовой «Цитогенетика эмбрионального развития человека» (2007 г.) авторы акцентируют внимание на следующем факте: «...учитывая широкие возможности вспомогательных репродуктивных технологий в преодолении бесплодия, вопрос о необходимости включения кариотипирования каждой супружеской пары в программы обязательного обследования в рамках ЭКО становится особенно актуальным...».

Накопленные в литературе данные свидетельствуют, что среди супругов с репродуктивными проблемами, частота хромосомных аномалий в кариотипах колеблется от 4,3% до 9,6%. Если же показанием для кариотипирования послужило нарушение сперматогенеза и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), то в группе мужчин – кандидатов на оплодотворение in vitro методом ICSI (intracytoplasmic sperm injection) этот показатель достигает 13–15%. Для сравнения частота хромосомных аномалий среди новорожденных составляет приблизительно 1 случай на 1000.

Наиболее часто в кариотипах пациентов с нарушением репродукции встречаются аномалии количества половых хромосом, транслокации, инверсии, маркерные хромосомы и др., а также мозаичные варианты кариотипов с этими аномалиями. К сожалению, бывает так, что цитогенетическое исследование таких супружеских пар проводят только после неудачного гормонального лечения бесплодия, рождения в семье первого ребенка с МВПР или МАР, а также

безуспешных попыток забеременеть спонтанно или с помощью современных методов ВРТ.

В настоящей работе представлен анализ хромосомной патологии в кариотипах пациентов с нарушением репродукции с определением частоты и типов наиболее часто встречающихся aberrаций. Результаты данного тестирования могут быть использованы в качестве рекомендаций врачам-репродуктологам и их необходимо учитывать при выборе тактики лечения пациентов с репродуктивными нарушениями.

Цитогенетический метод исследования – это метод, который позволяет установить кариотип пациента и исключить/подтвердить присутствие в нем хромосомных аномалий (перестройки, aberrации). Кариотип – это совокупность признаков (число, морфология и др.) полного набора хромосом, которая присуща всем клеткам данного индивидуума или клону клеток. Кариотипирование – цитогенетический метод, который позволяет выявлять отклонения в структуре и количестве хромосом. Существует множество методов дифференциальной окраски хромосом по длине, но основным является так называемый GTG-бендинг. Но не все изменения в хромосомах можно выявить только этими методами. Незначительные изменения в хромосомах, типа микроделеции, микродупликации, маркерные хромосомы, как правило, не выявляются или не идентифицируются методами классической цитогенетики. В таких случаях прибегают к методам молекулярной цитогенетики – методам FISH (флуоресцентная гибридизация in situ), которые являются дополнительными тестами. Их используют для более точной диагностики хромосомных аномалий в кариотипе пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования, как правило, служат лимфоциты периферической крови пациентов (достаточно 2 мл крови, взятой из вены). В норме кариотип человека со-

Таблица 1

Частота и типы хромосомных аномалий в кариотипах мужчин и женщин из супружеских пар, абс. число, %

Хромосомные аномалии	Мужчины, n=210	Женщины, n=210
Инверсия	9 (4,29)	3 (1,42)*
Робертсоновская транслокация	7 (3,33)	4 (1,90)
Реципрокная транслокация	6 (2,86)	8 (2,86)
Маркерная хромосома	2 (0,95)	2 (0,95)
Дисомия по X или синдром Клайнфельтера (47,XXY)	3 (1,42)	–
Трисомия по X (47,XXX)	–	1 (0,48)
Мозаицизм 45,X [15]/46,XX [85] – синдром Тернера	–	1 (0,48)
Всего	27 (12,86)	19 (9,05)

Примечание: * – разница относительно показателя пациентов 1-й группы – достоверна (p<0,05).

стоит из 46 хромосом – 22 пар аутосом и двух половых хромосом: женский кариотип – 46,XX, мужской кариотип – 46,XY.

Было проведено кариотипирование 210 супружеских пар с проблемами репродукции: первичное бесплодие, привычное невынашивание, рождение в семье детей с МВПР или МАР, мужской фактор бесплодия. В 1-ю группу вошли мужчины (210 человек), во 2-ю группу составили женщины (210 человек). Средний возраст мужчин был 35,8 года, средний возраст женщин – 30,5 года.

Хромосомные перестройки, за исключением тех перестроек, которые расцениваются согласно Международной номенклатуре хромосом как варианты нормы (например, перичентрическая инверсия 9-й хромосомы – 9ph), в кариотипе пациентов общей группы были обнаружены в 46 (10,95%) случаях, что согласуются с данными литературы [2–4]. Частота и типы хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами представлены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследований, в кариотипах обследованных групп пациентов обнаружены 3 случая дисомии X (синдром Клайнфельтера), 1 случай трисомии по X (47,XXX) хромосоме и 1 пациент с мозаичным кариотипом – 45,X/46,XX (синдром Тернера). Структурные хромосомные перестройки типа перичентрических инверсий, дериватных или производных хромосом, как результат робертсоновских транслокаций между 13, 14, 15, 21-й хромосомами, реципрокные сбалансированные транслокации, а также маркерные хромосомы в общей группе пациентов преобладали над числовыми хромосомными aberrациями (анеуплоидиями) – 41 (89,13%) случай и 5 (10,87%) случаев соответственно (табл. 2).

В случае перичентрических инверсий разрывы в коротком и длинном плечах хромосомы, как правило, происходили в прицентромерном гетерохроматиновом участке. Интересно отметить, что из перечисленных в табл. 2 хромосом инверсии в большей степени затрагивали хромосомы 2 (30%) и 3 (40%) (рис. 1, а). Эти данные перекликаются с данными литературы [5,6] и нашими собственными данными [7] о структуре хромосомных aberrаций в кариотипах абортусов среди беременностей, замерших в I триместре. В представленных исследованиях количество перичентрических инверсий оказалось достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами (см. табл. 1). Хотя перичентрические инверсии прицентромерного гетерохроматина согласно номенклатуре хромосом человека принято считать вариантами нормы, которые не должны иметь какого-либо фенотипического проявления для организма.

Согласно данным литературы, в общей популяции сбалансированные обмены (робертсоновские и реципрокные транслокации) между хромосомами в кариотипе встречаются с частотой 0,1%, но их частота может достигать 3,0–6,2% у мужчин и 0,7–9,8% у женщин с репродуктивными проблемами [2]. В нашей выборке частота сбалансированных транслокаций в группе мужчин равнялась 6,19%, а в группе женщин – 5,71%. По нашим данным, в кариотипах мужчин чаще встречались робертсоновские транслокации, а у женщин незначительно преобладали реципрокные.

Первая особенность сбалансированных транслокаций – никак не проявлять себя фенотипически (т.е. пациент, как правило, здоров, причина обращения – репродуктивные проблемы). Вторая и очень важная особенность таких изменений в кариотипе – семейный характер носительства и высокий риск рождения детей с несбалансированными по

Таблица 2

Структурные хромосомные перестройки в кариотипах супружеских пар (абс. число)

Хромосомные перестройки	1-я группа, n=210	2-я группа, n=210
Инверсии хромосом		
2	3	–
3	2	2
7	1	–
19	1	–
20	1	–
22	–	1
Y	1	–
Робертсоновские транслокации		
der (13;14)	5	2
der (14;14)	–	1
der (14;21)	–	1
der (14;15)	1	–
der (21;21)	1	–
Реципрокные транслокации (4;10), (2;9), (X;16), (8;10), (8;13), (7;8), (17;20), (9;15), (1;11), (8;13), (4;X), (9;13), (2;9), (3;8)	6	–
	–	8
Маркерные хромосомы		
i(13)(p10)	1	–
i(14)(p10)	1	–
i(15)(p10)	–	2



Рис. 1. Кариотип пациента 46,XY,inv (3)(p11q11) – а; кариотип с робертсоновской транслокацией 45,XX,der(14;14) (q10;q10) – б; кариотипы с реципрокными транслокациями 46,XX,t(1;11)(p36;q11.2) – в и 46,XY,t(7;8)(p21;q11.2) – г; кариотип с маркерной хромосомой 47, XX,+i(15)(p10) – д, е (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом, FISH-анализ с прицентромерными пробями)

данной перестройке кариотипом. Кроме этого, установлено, что частота анеуплоидных по хромосомам X, Y, 13, 15, 16, 17, 18, 21-й и 22-й гамет, в частности сперматозоидов, существенно выше у пациентов-носителей сбалансированной перестройки по сравнению со здоровыми мужчинами [8].

Наиболее часто выявляемой в кариотипе дериватной хромосомой (производной от двух хромосом), которая образовалась в результате сбалансированной робертсоновской транслокации, оказалась хромосома $der(13;14)(q10;q10)$ – 63,6% от числа дериватных хромосом. Выявлено, что присутствие такой хромосомной аномалии в кариотипе зачастую сопровождается нарушением сперматогенеза у мужчин [9].

Случай 1. Нами описан редкий случай: дериватная хромосома $der((21;21)(q10;q10))$ (см. табл. 2) присутствовала в кариотипе мужчины. Женщина страдала привычным невынашиванием беременности. В данном случае риск рождения ребенка с синдромом Дауна был бы равен 100%, так как у мужчины с таким кариотипом возможно образование только двух типов гамет с трисомией или моносомией по 21-й хромосоме, а последняя, как известно, практически не совместима с развитием зародыша.

Случай 2. Следует особо отметить тот случай, когда дериватная хромосома $der(14;14)(q10;q10)$ первоначально была обнаружена в кариотипе абортуса, замершего в I триместре беременности, наступившей после проведения цикла ЭКО. Кариотип абортуса – 46, XX, $der(14;14)(q10;q10)$, т.е. аномальный кариотип с трисомией по 14-й хромосоме. Только после этого пациентке было проведено кариотипирование лимфоцитов и установлено носительство ею такой же сбалансированной хромосомной аномалии. Кариотип женщины был 45, XX, $der(14;14)(q10;q10)$ (рис. 1, б).

В наших исследованиях второй тип сбалансированных транслокаций (реципрокные или транслокации обмена) в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами встречались практически с такой же частотой, что и робертсоновские транслокации, в соотношении 6:8 у пациентов мужского и женского пола (табл. 2). Их спектр очень широк и они уникальны. Однако из числа указанных в табл. 2 хромосом наиболее часто втянутыми в транслокации обмена оказались хромосомы 8 (5 случаев), 9 (4 случая), затем 13 (3 случая), 10 и X (по 2 случая). Как правило, причиной обращения в клинику ВРТ пациентов с обнаруженными впоследствии в кариотипе одного из супругов реципрокной транслокации было первичное бесплодие (около 92%) (рис. 1, в). Случаи со спонтанными беременностями были редкими.

Случай 3. Супружеская пара с невынашиванием в анамнезе обратилась с просьбой проведения инвазивной пренатальной процедуры, поскольку в кариотипе фенотипически здоровых отца и первого ребенка ранее была установлена одна и та же транслокация обмена – кариотип в обоих случаях 46, XY, $t(7;8)(p21;q11.2)$ (рис. 1, г). У женщины наступила вторая беременность и после проведения инвазивной процедуры, показанием к которой был только отягощенный генетический анамнез, в кариотипе плода была обнаружена аналогичная сбалансированная транслокация. Беременность была сохранена.

В наших исследованиях в кариотипе пациентов с репродуктивными проблемами маркерная хромосома наблюдалась в 4 случаях, что составило 0,95% от общего числа исследований. По литературным данным, этот показатель колебался от 0,8 до 1,2% в зависимости от выборки пациентов [1]. Маркерная хромосома – это часть какой-либо хромосомы, которую невозможно анализировать только методами дифференциальной окраски. Однако использование совре-

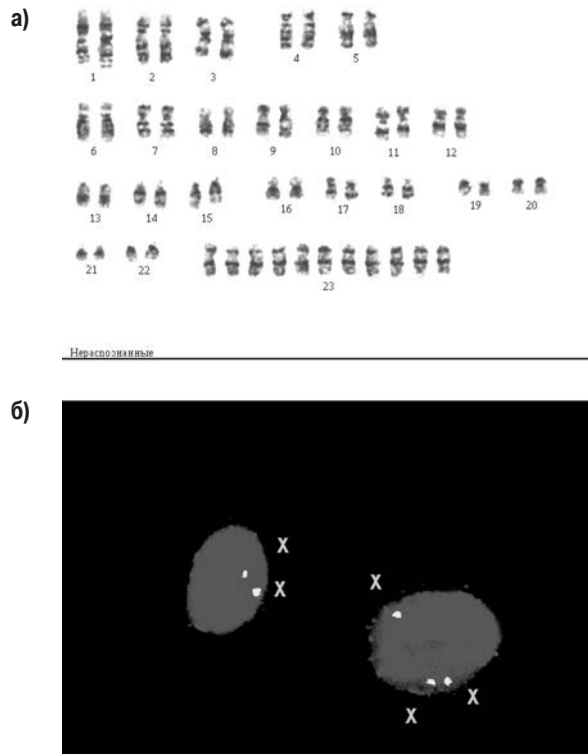


Рис. 2. Кариотип пациентки с одной aberrантной клеткой на 30 проанализированных метафазах (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом) – а, мозаичный кариотип пациентки с клоном клеток с трисомией по X-хромосоме (лимфоциты периферической крови, FISH-анализ) – б

менных методов FISH-диагностики позволяет точно определять такого рода хромосомный материал. Во всех четырех случаях обнаружения в кариотипе пациента маркерной хромосомы нам удалось идентифицировать ее происхождение. Это оказались изохромосомы: $i(13)(p10)$, $i(14)(p10)$ у мужчин с первичным бесплодием и 2 случая $i(15)(p10)$ у женщин из супружеских пар с невынашиванием в анамнезе (рис. 1, д, е).

Случай 4. Женщина с привычным невынашиванием беременности в течение 10 лет лечилась в различных клиниках ВРТ, прошла несколько неудачных попыток ЭКО, не зная, что в ее кариотипе присутствует лишняя маркерная хромосома, образовавшаяся от части хромосомы 15 (кариотип 47, XX, $i(15)(p10)$) (рис. 1, д–е). Забеременеть она смогла только после кариотипирования с идентификацией маркерной хромосомы и проведения затем предимплантационной генетической диагностики (ПГД). ПГД позволяет селекцию эмбрионов на стадии 8 бластомер и переносить в полость матки только те эмбрионы, которые согласно законам образования различных типов гамет при мейозе не содержат ту или другую aberrантную хромосому.

Случай 5. У другой женщины первая беременность наступила спонтанно, однако она прервалась в сроке 5–7 нед. В кариотипе зародыша и в кариотипе самой женщины была обнаружена маркерная хромосома (кариотип 47, XX, $i(15)(p10)$). Это и послужило показанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики при наступлении следующей беременности. На этот раз кариотип плода оказался нормальным.

В литературе имеются данные о том, что у фенотипически здоровых индивидуумов, которые имели ребенка с

Результаты цитогенетического и FISH-анализа по интерфазным ядрам у пациентов с наличием единичных клеток с анеуплоидиями по X- и Y-хромосомам в кариотипе

Кариотип	Количество метафаз	Количество интерфазных ядер	Причина обращения
Женщины			
45,X/50,XXXXXX/46,XX	[1] / [1] / [98]	[0] / [0] / [100]	Бесплодие
47,XXX/48,XXXX/46,XX	[3] / [1] / [31]	[4] / [3] / [493]	Бесплодие
45,X/47,XXX/46,XX	[5] / [1] [84]	[12] / [8] / [980]	Бесплодие
47, XXX/46,XX	[4] / [29]	[4] / [96]	МАР у ребенка
47,XXX/55,XXXXXXXXXXXX/46,XX	[2] / [1] / [47]	[0] / [0] / [100]	СА
47, XXX/46,XX	[2] / [48]	[2] / [98]	Бесплодие
49, XXXX/46,XX	[1] / [49]	[0] / [100]	СА
48, XXXX/46,XX	[1] / [49]	[0] / [100]	СА
47, XXX/46,XX	[3] / [47]	[3] / [97]	СА
47, XXX/46,XX	[3] / [47]	[5] / [495]	Бесплодие
47, XXX/46,XX	[1] / [29]	[3] / [97]	Бесплодие
45,X/46,XX	[1] / [29]	[3] / [397]	СА
47, XXX/46,XX	[1] / [29]	[0] / [100]	Бесплодие
47, XX,+21/46,XX	[1] / [29]	[0] / [100]	СА
Мужчины			
47, XY/46,XY	[1] / [49]	[2] / [98]	СА
47, XY/46,XY	[2] / [49]	[0] / [100]	Бесплодие
47, XXY/46,XY	[1] / [29]	[1] / [99]	Бесплодие
47, XXX/46,XY	[1] / [29]	[0] / [100]	Бесплодие
48, XXXY/46,XY	[2] / [28]	[1] / [99]	СА

МВПР, МАР, задержкой психомоторного развития (ЗПМР) или спонтанными абортми (СА) встречается «скрытый» минимальный мозаицизм хромосом [1]. Эти данные касаются в основном половых хромосом. Присутствие минимального патологического клона подтверждено методом FISH-анализа в интерфазных ядрах [1] и его размеры колеблются в пределах 5–15%.

Среди пациентов с различными репродуктивными проблемами в нашем исследовании также можно было выделить отдельную группу индивидуумов, в кариотипе которых обычными цитогенетическими методами обнаруживали единичные метафазы, в первую очередь, с анеуплоидиями (неправильное количество) по X и Y-хромосомам. Количество пациентов в общей группе составляло 19 (4,52%) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, необычный кариотип со «скрытым» минимальным мозаицизмом, как правило, ассоциировался у пациентов с диагнозом первичного бесплодия, невынашивания (часто с аномальным кариотипом у абортуса) либо с неудачными попытками ЭКО, что согласуется с данными литературы. Хотя объяснения причин такого феномена пока не найдено, на наш взгляд, при лечении пациентов с проблемами репродукции этими фактами не следует пренебрегать. Во-первых, такого рода мозаицизм может быть значительно выраженным в других тканях (например, гонадах). Во-вторых, если же его рассматривать как некую хромосомную нестабильность, возникающую спонтанно в 1–2 клетках, то таких пациентов, возможно, следует отнести к группе риска по образованию гамет с анеуплоидным кариотипом. В дальнейшем, на наш взгляд, по мере накопления подобного рода данных необходимо выработать ин-

дивидуальный подход как в диагностике такой группы пациентов, так и в их лечении.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при цитогенетическом тестировании 210 супружеских пар (420 пациентов) с проблемами репродукции в 46 (10,95%) случаях были выявлены хромосомные аномалии в их кариотипах. Это дает основание для проведения такого рода диагностики всем обратившимся в клиники IVF пациентам с диагнозом первично/вторичное бесплодие, привычное невынашивание, мужское бесплодие, а также семьям, которые в анамнезе имеют рождение ребенка с МВПР/МАР. На наш взгляд, не допустимо проведение какой-либо медикаментозной терапии, а тем более стимуляции перед циклами ЭКО до получения результатов цитогенетического исследования. От них во многом зависит тактика лечения.

Надо полагать, что пациенты с выявленными числовыми и структурными хромосомными аномалиями в кариотипе нуждаются в дифференцированном подходе при лечении. Если у таких пациентов беременность наступает спонтанно, ее течение должно находиться под контролем скрининговых программ, включая пренатальную инвазивную диагностику. При лечении методами ВРТ пациентов, в кариотипе которых обнаружена сбалансированная перестройка (робертсоновская/реципрокная транслокация) или маркерная хромосома оптимальным является использование донорских гамет, взятых у предварительно цитогенетически обследованных индивидуумов. В случае отказа пациентов от донации, для исключения хромосомной патологии у плода применение ПГД и пренатальной инвазивной диагностики является обязательным.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 160 лабораторних
центрів у 40 містах України

> 15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості

RIQAS

INTERNATIONAL

DGKL

GERMANY

ISO-9001

СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



> 210'000
КЛІЄНТІВ
НА МІСЯЦЬ

Більше ніж 1100
лабораторних тестів

1097. Аспергіл
1098. Дигідротет
1099. Альфа-фет
1100. Ренін актив
1101. Бета-2-мік
1102. Антитіла
1103. Серум

SMS-сповіщення та відправка
результатів аналізів на e-mail

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних
телефонів по Україні

www.synevo.ua

 facebook.com/SynevoLab

Спектр хромосомних аномалій у каріотипах пацієнтів з репродуктивними проблемами

Л.В. Тавокіна

У статті наведені результати цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного обстеження 210 подружніх пар із проблемами репродукції. У 46 (10,95%) випадках каріотиби пацієнтів містили різні типи хромосомних перебудов. Структурні хромосомні перебудови такі, як перичентричні інверсії, Робертсонівські транслокації, реципрокні збалансовані транслокації, а також маркерні хромосоми переважали над числовими хромосомними аберациями (89,13% і 10,87% випадків відповідно). У загальній групі обстежених пацієнтів було 19 (4,52%) випадків, в каріотипі яких виявили «прихований» мінімальний мозаїцизм, у першу чергу, з X- та Y-хромосом. Автори вважають, що пацієнти з виявленими хромосомними аномаліями в каріотипі мають потребу в диференційованому підході при лікуванні.

Ключові слова: безпліддя, невиношування вагітності, множинні вродженні вади розвитку, хромосомні аномалії.

Most frequent chromosomal anomalies in karyotypes of patients with the problems of reproduction

L. Tavokina

Here are presented the results of cytogenetic and molecular-cytogenetic examination of 210 married couples with the problems of reproduction. In 46 (10,95%) cases patients karyotypes contained different types of chromosomal aberrations. Structural chromosomal rearrangements such as pericentric inversions, Robertsonian translocations, the balanced reciprocal translocations, as well as marker chromosomes prevailed over numerical chromosomal aberrations (89,13% and 10,87% cases correspondingly). In a general group of patients there were 19 (4,52%) cases with low level X- and Y-chromosomes mosaicism.

Authors suppose that patients with the ascertained chromosomal anomalies in karyotype need the differentiated approach at treatment.

Key words: infertility, usual unmaturing, chromosomal rearrangements.

Сведения об авторе

Тавокина Любовь Васильевна – Акушерско-гинекологическая клиника «Исида», 03126, г. Киев, бульв. Ивана Лепсе, 65

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворсанова С.Г., Берешева Л.З., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Шаронин В.О., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции// Проблемы репродукции. – 1998. – № 4. – С. 41–46.
2. Stern C, Pertile M., Norris H., Hale L., Baker H.W.G.. Chromosome Translocations I couples with in-vitro fertilization implantation failure// Human Reproduction. – 1999. – V. 14, № 8. – P. 2097–2101.
3. Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi JP, Dadoune J.P., Wasels R., Benzacken B. and the Association des Cytogeneticiens de Laugue Francaise. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI an equal risk of constitutional aberrations in women and men// Human Reproduction. – 2001. – V. 16, № 1. – P. 82–90.
4. Peschka B., Leygraaf J., van der Ven K., Montag M., Schartmann B., Schubert R., van der Ven H. and Schwanitz G.. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection// Human Reproduction. – 1999. – V. 14, № 9. – P. 2257–2263.
5. Bourronillon C., Golombies P., Dastugue N. Chromosome studies in 136 couples with spontaneous abortions// Hum Genet. – 1986. – V. 74, № 4. – P. 399–401.
6. Колотий А.Д., Ворсанова С.Г., Кириллова Е.А., Юров И.Ю., Монахов В.В., Берешева А.К., Юров Ю.Б. Роль многоцветной интерфазной флюоресцентной гибридизации in situ (mFISH) в идентификации численных хромосомных аномалий в материале спонтанных абортусов// Медицинская генетика, часть 2. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 207.
7. Тавокіна Л.В., Сопко Н.И., Хажиленко К.Г., Баронов Е.В. Молекулярно-цитогенетическое исследование абортусов у женщин с нарушением репродуктивной функции// Цитология и генетика. – 2006. – Т. 40, № 2. – С. 72–78.
8. Luca Gianoroli, Cristina Magli M., Giorgio Cavallini, Andor Crippa, Marco Nadalini, Luca Bernardini, Giuseppe F.Menchini Fabris, Silvia Voliani, Anna P.Ferraretti. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility// Human Reproduction. – 2005. – V. 20. – № 8. – P. 2140–2152.
9. Mikelsaar R., Lissitsina J., Punab M.,. Cytogenetic analyses of families with fertility problems// congress/Lab Med. – 2006. – № 1. – P. 171.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013