

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ХРОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В КАРИОТИПАХ ПАЦИЕНТОВ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ



Представлены результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического обследования 210 супружеских пар с проблемами репродукции. В 46 (10,95 %) случаях кариотипы пациентов содержали различные типы хромосомных перестроек. Структурные хромосомные перестройки типа перичентрические инверсии, Робертсоновские транслокации, реципрокные сбалансированные транслокации, а также маркерные хромосомы 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» минимальный мозаицизм, в первую очередь по хромосомам X и Y. Пациенты с выявленными хромосомными аномалиями в кариотипе нуждаются в дифференцированном подходе при лечении.

Введение. Накопленный в последнее десятилетие опыт цитогенетического обследования супружеских пар с различными нарушениями репродуктивной функции показал, что каждая пара нуждается в подобного рода диагностике [1, 2]. В группу пациентов с нарушением репродуктивной функции или репродуктивными проблемами принято относить пациентов с первичным бесплодием, привычным невынашиванием, с рождением ребенка, имеющего множественные врожденные пороки развития (МВПР) и/или микроаномалии развития (МАР) в анамнезе. Согласно результатам обследования супругов с репродуктивными проблемами частота хромосомных аномалий колеблется от 4,3 до 9,6 % [2, 3]. По данным других авторов [4], например, в группе мужчин – кандидатов на оплодотворение *in vitro* методом ICSI (intracytoplasmic sperm injection) этот показатель достигал 13,1 %. Показаниями для цитогенетического обследования этой группы пациентов служили мужской фактор бесплодия и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). 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 [5–7]. К сожалению, бывает так, что цитогенетическое обследование таких супружеских пар проводится только после неудачного лечения бесплодия, рождения в семье первого ребенка с МВПР или МАР, а также безуспешных попыток забеременеть спонтанно или с помощью современных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Цель настоящего исследования – анализ хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с нарушением репродукции, выделение наиболее частых типов встречающихся аномалий и использование полученных данных при составлении рекомендаций врачам при выборе тактики лечения таких пациентов.

Материалы и методы. *Цитогенетический метод исследования.* Материалом для исследования служили лимфоциты периферической крови пациентов. Культивирование лимфоцитов проводилось полумикрометодом с дальнейшим использованием стандартного метода получения препаратов фиксированных метафаз [8]. Для этого культивированные клетки

обрабатывали гипотоническим раствором (0,55 % KCl), а затем фиксировали в метанол-уксусной смеси (3:1). Цитогенетическое исследование метафазных пластин лимфоцитов осуществлялось с использованием GTG, QFQ и CBG техник дифференциальной окраски хромосом по длине [8].

Молекулярно-цитогенетический метод. Для флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-метод) были использованы лимфоциты, зафиксированные в метанол-уксусной смеси (3:1). FISH-анализ проведен согласно протоколу, разработанному Соловьевым и др. [9]. Детекцию меченных биотином альфоид-специфических ДНК проб проводили с использованием слоя флюоресцеинавида («Sigma»). Идентификацию хромосом осуществляли с помощью DAPI окраски.

Для составления кариотипов хромосом, полученных из лимфоцитов периферической крови, и регистрации гибридизационных сигналов использовали программу CytoVision (США).

Результаты исследований и их обсуждение. Было проведено цитогенетическое обследование 210 супружеских пар с проблемами репродукции: первичное бесплодие, привычное невынашивание, рождение в семье детей с МВПР или МАР. В первую группу вошли мужчины (210 чел.), вторую группу составили женщины (210 чел.). Средний возраст мужчин был 35,8 лет, 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 согласуется с данными литературы [2, 3]. Частота и типы хромосомных аномалий в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами представлены в табл. 1.

Как показали результаты исследований, в кариотипах обследованных групп пациентов обнаружены три случая дисомии (синдром Клайнфельтера) и один случай трисомии по хромосоме X. Структурные хромосомные перестройки типа перичентрические инверсии, дериватные хромосомы как результат робертсоновской транслокации, реципрокные сбалансированные транслокации, а также маркерные хромосомы

в общей группе пациентов преобладали над случаями с числовыми хромосомными аберрациями – 41 (89,13 %) 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). С одной стороны, эти данные перекликаются с данными литературы [10,11] и нашими собственными данными [12] о структуре хромосомных аберраций в кариотипах абортусов среди беременностей, замерших в первом триместре. Среди аномальных кариотипов абортусов также встречаются трисомии по хромосомам 2, 3, 20, 7, а трисомия по хромосоме 22 входит в число наиболее частых. В представленных исследованиях количество перичентрических инверсий оказалось достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами (табл. 1). С другой стороны, перичентрические инверсии прицентромерного гетерохроматина принято считать вариантами нормы, которые не должны иметь какого-либо фенотипического проявления для организма.

Согласно данным литературы, в общей популяции сбалансированные транслокации (ро-

Таблица 1
Частота и типы хромосомных аномалий
в кариотипах обследованных мужчин и женщин
из супружеских пар, абс.ч. (%)

Хромосомные аномалии	Первая группа	Вторая группа
	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 (47,XXY)	3 (1,42)	–
Трисомия по X (47,XXX)	–	1(0,48)
Мозаицизм 45,X [15]/46,XX [85]	–	1 (0,48)
Всего	27(12,86)	19 (9,05)

* Разница относительно показателя пациентов первой группы достоверна (p < 0,05).

бертсоновские и реципрокные) 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, 5].

В нашей выборке частота сбалансированных транслокаций в группе мужчин составила 6,19 %, а в группе женщин – 5,71 %. Но если в кариотипах мужчин чаще встречались робертсоновские транслокации, то у женщин несколько, но недостоверно преобладали реципрокные. Первая особенность сбалансированных транслокаций – никак не проявлять себя фенотипически, а вторая, не менее важная, – семейный характер носительства и высокий риск рождения детей с несбалансированными хромосомными перестройками. Кроме этого, следует акцентировать внимание на том, что частота анеуплоидных по хромосомам X, Y, 13, 15, 16, 17, 18, 21 и 22 гамет, в частности сперматозоидов, существенно выше у пациентов

Таблица 2
Структурные хромосомные перестройки в кариотипах обследованных супружеских пар, абс.ч.

Хромосомные перестройки	Первая группа	Вторая 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)	6	–
(17;20), (9;15), (1;11), (8;13), (4;X), (9;13), (2;9), (3;8)	–	8
Маркерные хромосомы		
i(13)(p10)	1	–
i(14)(p10)	1	–
i(15)(p10)	–	2

с аномальным, хотя и сбалансированным кариотипом [13].

Наиболее часто выявляемой в кариотипе дериватной хромосомой, которая образовалась в результате сбалансированной робертсоновской транслокации, оказалась хромосома der (13;14)(q10;q10) – 63,6 % от числа дериватных хромосом. Интересно, что такая хромосомная патология в основном обнаруживалась в кариотипах мужчин с нарушением сперматогенеза, что подтверждено литературными данными [14]. Напротив, дериватная хромосома der (21;21)(q10;q10) присутствовала в кариотипе мужчины, чей брак был бесплоден по причине привычного невынашивания беременности у жены. В данном случае риск рождения ребенка с синдромом Дауна был бы равен 100 %.

Случай 1. Следует особо отметить тот случай, когда дериватная хромосома der (14;14) (q10; q10) первоначально была обнаружена в кариотипе абортуса замершей в первом триместре беременности, наступившей после проведения цикла ЭКО. Кариотип абортуса – 46, XX, der (14;14)(q10; q10). Только после этого пациентке было проведено кариотипирование лимфоцитов и установлено носительство такой же, но 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 встретились практически с той 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. Как правило, причиной обращения в клинику вспомогательных репродуктивных технологий пациентов с обнаружением впоследствии в кариотипе одного из супругов реципрокной транслокации было первичное бесплодие (около 92 %) (рис. 1, в). Случаи со спонтанными беременностями были редкими.

Случай 2. Супружеская пара с невынашиванием в анамнезе обратилась с просьбой прове-



Рис. 1. Кариотип пациента 46,XY,inv(3)(p11q11) (а); кариотип с робертсоновской транслокацией 45,XX,der(14;10)(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) (з); кариотип с маркерной хромосомой 47,XX,+i(15)(p10), nuc ish(D15z×3) [100] (д, е) (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом, FISH-анализ с прицентромерными пробями)

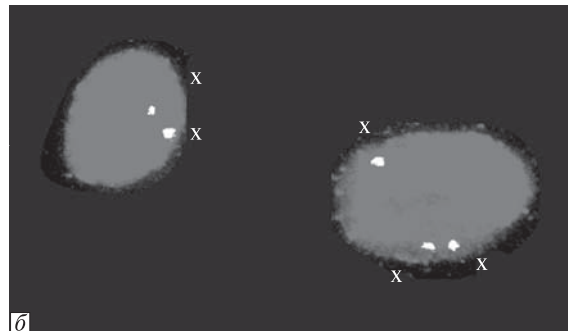
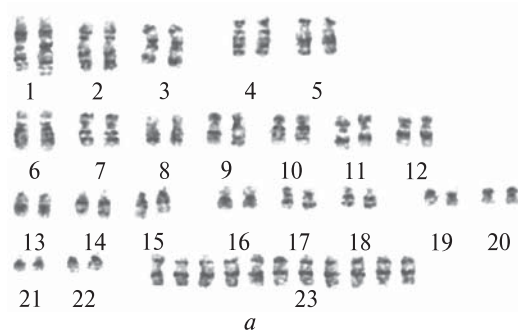


Рис. 2. Аберрантный кариотип пациентки в одной клетке на 30 проанализированных метафазах (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом) (а), мозаичный кариотип с клоном клеток с трисомией по X-хромосоме (FISH-анализ с прицентромерными пробами) (б)

дения инвазивной пренатальной процедуры, поскольку в кариотипе фенотипически здорового отца была установлена транслокация обмена – 46,XY,t(7;8)(p21;q11.2) (рис. 1, з). После проведения инвазивной процедуры кариотип плода оказался аналогичным. Беременность была сохранена.

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

Внедрение в практику клинической цитогенетики современных методов молекулярно-цитогенетической диагностики (FISH-метод) позволяет точно идентифицировать такого рода хромосомный материал. Нам во всех четырех случаях обнаружения в кариотипе пациента маркерной хромосомы удалось установить ее происхождение. Это оказались изохромосомы i(13)(p10), i(14)(p10) у мужчин с первичным бесплодием и два случая i(15)(p10) у женщин из супружеских пар с невынашиванием в анамнезе.

Случай 3. Женщина с установленным нами кариотипом 47,XX,i(15)(p10),ish15(D15Z1×3) (рис.1, д, е) до этого в течение 10 лет лечилась в различных клиниках ВРТ, прошла несколько неудачных попыток ЭКО. Забеременеть она смогла только после проведения предимплан-

тационной генетической диагностики (ПГД), т. е. селекции эмбрионов на стадии 8 бластомер и перенесении в полость матки только тех эмбрионов, которые не содержали эту маркерную хромосому.

Случай 4. У женщины первая беременность наступила спонтанно, однако она прервалась в сроке 5–7 нед. Поскольку после этого в ее кариотипе была обнаружена маркерная хромосома (кариотип 47,XX,i(15)(p10)), это 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 МВПП, МАР, задержкой психо-моторного развития (ЗПМР) или спонтанными абортными (СА), встречается «скрытый» минимальный мозаицизм [1]. В основном эти данные касаются половых хромосом. При этом присутствие минимального патологического клона подтверждено методом интерфазного FISH-анализа [1], и его размеры колеблются в пределах 5–15 % (авторы анализировали 100 интерфазных ядер).

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

Применение интерфазного FISH-анализа с использованием альфоид-специфических ДНК проб в 58 % случаев подтвердило присутствие в кариотипе лимфоцитов минимального клона или единичных метафаз с анеуплоидиями по хромосомам X и Y (рис. 2, б). На рис. 2, а представлен кариотип, установленный только в одной клетке (общее количество исследованных метафаз 30). При этом количество X-хромосом было равно 11.

Как видно из табл. 3, необычный кариотип со «скрытым» минимальным мозаицизмом, как правило, ассоциировался у пациентов с диагнозом первичное бесплодие, невынашивание (часто с аномальным кариотипом у абортуса) либо с неудачными попытками ЭКО, что согласуется с данными литературы [4]. Хотя объяснение причин такого феномена пока не найдено, на наш взгляд, при лечении пациен-

тов 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 в группу риска по образованию гамет с анеуплоидным кариотипом. В дальнейшем, на наш взгляд, по мере накопления подобного рода данных необходимо выработать индивидуальный подход как в диагностике такой группы пациентов, так и в их лечении.

Выводы. Таким образом, при цитогенетическом обследовании супружеских пар с патологией репродукции были выявлены хромосомные аномалии в их кариотипах. Это дает основание для проведения такого рода обследования

Таблица 3

Результаты цитогенетического и интерфазного FISH-анализа у пациентов с присутствием единичных клеток с aberrантными хромосомами в кариотипе

Кариотип	Количество		Примечание
	метафаз	интерфазных ядер	
<i>Женщины</i>			
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,XXXXXXXXXX	[2] / [1] / [47]	[0] / [0] / [100]	СА, кариотип 47,XY,+22
X/46,XX	[2] / [48]	[2] / [98]	Бесплодие
47, XXX/46,XX	[1] / [49]	[0] / [100]	Абортус, кариотип 46,XX, -D,-C,+der(D;D), der(C)
49, XXXXX/46,XX	[1] / [49]	[0] / [100]	Две ЗБ * в сроке 12–13 нед
48, XXXX/46,XX	[3] / [47]	[3] / [97]	Две ЗБ * в сроке 6–7 нед
47, XXX/46,XX	[3] / [47]	[5] / [495]	Бесплодие, неудачные попытки ЭКО
47, XXX/46,XX	[1] / [29]	[3] / [97]	Бесплодие
45,X/46,XX	[1] / [29]	[3] / [397]	Выкидыш на 26-й неделе беременности
47, XXX/46,XX	[1] / [29]	[0] / [100]	Бесплодие
47, XX,+21/46,XX	[1] / [29]	[0] / [100]	Абортус, кариотип 47,XXY
<i>Мужчины</i>			
47, XYY/46,XY	[1] / [49]	[2] / [98]	У жены СА, кариотип 47,XX,+13
47, XYY/46,XY	[2] / [49]	[0] / [100]	Бесплодие
47, XYY/46,XY	[1] / [29]	[1] / [99]	Бесплодие
47, XXX/46,XY	[1] / [29]	[0] / [100]	Бесплодие
48, XXXY/46,XY	[2] / [28]	[1] / [99]	У жены СА, кариотип 47,XXY

* Замершая беременность.

ния всем обратившимся в клиники IVF пациентам с диагнозом бесплодие, привычное невынашивание, а также семьям, которые в анамнезе имеют рождение ребенка с МВПР/МАР. Хотя частота хромосомных перестроек в кариотипах пациентов с репродуктивными проблемами не столь высока, недопустимо проведение какой-либо медикаментозной терапии, а тем более стимуляции перед циклами ЭКО до получения результатов цитогенетического обследования. От них во многом зависит тактика лечения.

Мы полагаем, 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.

SUMMARY. Results of cytogenetic and molecular-cytogenetic inspection of 210 matrimonial pairs with the problems of reproduction are presented. Different types of chromosomal aberrations have been detected in the karyotypes of the patients in 46 (10,95%) cases. Such structural chromosomal aberrations as pericentric inversions, Robertsonian translocations, balanced reciprocal translocations, and marker chromosomes as well prevailed the numerical chromosomal aberrations (89,13 % and 10,87 % cases accordingly). In the general group of the inspected patients there were 19 cases (4,52%) characterized by the low level of X and Y chromosome mosaicism. The authors suppose that the patients with the exposed chromosomal abnormalities need the differentiated approach at their treatment.

РЕЗЮМЕ. Наведено результати цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного обстеження 210 подружніх пар із проблемами репродукції. В 46 (10,95 %) випадках кариотипи пацієнтів містили різні типи хромо-

сомних перебудов. Такі структурні хромосомні перебудови, як перичентричні інверсії, робертсонівські транслокації, реципрокні збалансовані транслокації, а також маркерні хромосоми переважали над числовими хромосомними абераціями (89,13 і 10,87 % випадків відповідно). В загальній групі обстежених пацієнтів було 19 (4,52 %) випадків, в кариотипі яких виявили «прихований» мінімальний мозаїцизм, в першу чергу, з хромосом X та Y. Пацієнти з виявленими хромосомними аномаліями в кариотипі мають потребу в диференційованому підході при лікуванні.

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 // Пробл. 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 // Hum. Repr. — 1999. — 14, № 8. — P. 2097—2101.
3. Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi J.P., Dadoune J.P., Wasels R., Benzacken B. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI an equal risk of constitutional aberrations in women and men // Hum. Repr. — 2001. — 16, № 1. — P. 82—90.
4. Peschka B., Leygraaf J., Ven K., Montag M., Schartmann B., Schubert R., Ven H., Schwanz G. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // Hum. Rep. — 1999. — 14, № 9. — P. 2257—2263.
5. Политко А.Д., Лазюк Г.И. Цитогенетические особенности носителей сбалансированных конституциональных перестроек хромосом // Здравоохранение. — 1998. — № 1. — С. 16—18.
6. Ворсанова С.Г., Казанцева Л.З., Берешева А.К., Демидова И.А. Результаты молекулярно-цитогенетической диагностики супружеских пар с нарушением репродуктивной функции при медико-генетическом консультировании // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование : Респ. сб. науч. тр. — М., 1995. — С. 124—131.
7. Стефанович Г.В., Бутенко В.Л., Бариляк І.Р. Цитогенетичні дослідження статевих та соматичних клітин при безплідді // III з'їзд мед. генетиків України : Тези доп. — Львів, 2002. — С. 36.
8. Медицинские лабораторные технологии : Справочник. В 2-х т. / Под. ред. А.И. Карпищенко — С.-Петербург, 1999. — 660 с.
9. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Ioannou P., Georghion A., Hadjimarcou M., Patsalis P., Roizes G., Sharonin V.O., Kravets V.S., Vorsanova S.G. Identification and molecu-

- lar-cytogenetic characterization of large subset of human plasmids, cosmids, PAC and YAC clones: the search of DNA probes for pre- and postnatal diagnosis // *Is. Pediat.* — 1997. — **52**, № 7. — P. 529—538.
10. *Bourronillon C., Golombies P., Dastugue N.* Chromosome studies in 136 couples with spontaneous abortions // *Hum. Genet.* — 1986. — **74**, № 4. P. 399—401.
11. *Колотий А.Д., Ворсанова С.Г., Кириллова Е.А., Юров И.Ю., Монахов В.В., Берешева А.К., Юров Ю.Б.* Роль многоцветной интерфазной флуоресцентной гибридизации in situ (mFISH) в идентификации численных хромосомных аномалий в материале спонтанных абортусов // *Медицинская генетика. Ч. 2: Материалы V съезда Рос. об-ва мед. генетиков.* — 2005. — **4**, № 5. — С. 207.
12. *Тавокина 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. — **40**, № 2. — С. 72—78.
13. *Gianoroli L., Magli M.C., Cavallini G., Crippa A., Nadalini M., Bernardini L., Giuseppe F., Fabris M., Voliani S., Ferraretti A.P.* Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility // *Hum. Rep.* — 2005. — **20**, № 8. — P. 2140—2152.
14. *Mikelsaar R., Lissitsina J., Punab M.* Cytogenetic analyses of families with fertility problems // *Congress/Lab Med.* — 2006. — № 1. — P. 171.

Поступила 15.12.06