

УДК 575.174.015.3

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ТКАНЯХ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Покудина И.О.

ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, e-mail: lenmash@mail.ru

Одной из причин патологии беременности первого триместра является нарушение скоординированного функционирования молекул межклеточной сигнализации, в том числе и цитокинов. В работе проведен анализ частот 4 полиморфных вариантов генов цитокинов в децидуальной и хорионической тканях при невынашивании беременности первого триместра. Исследовали частоту генотипов и аллелей по следующим полиморфизмам: -31С-Т гена *IL-1β*, -174G-С гена *IL-6*, -592С-А гена *IL-10*, -308G-А гена *TNFα*. В образцах ДНК из децидуальной ткани не выявлено статистически значимых отличий в частотах генотипов и аллелей между контролем и группами женщин со спонтанным абортom или неразвивающейся беременностью. Установлено, что в клетках хорионической ткани при неразвивающейся беременности статистически значимо чаще по сравнению с контролем регистрируются гомозиготы по аллели -174G гена *IL-6* ($P = 0,001$).

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, спонтанный аборт, цитокины, полиморфизм генов

CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS IN THE PLACENTAL TISSUES AND MISCARRIAGE

Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Fomina N.V., Pokudina I.O.

Southern federal university, Rostov-on-Don, e-mail: lenmash@mail.ru

The disruption of the coordinated functioning of intercellular signaling molecules is one reason for the pathology of pregnancy in the first trimester. Group of intercellular signaling molecules include cytokines. We investigated the frequency of 4 cytokine genes polymorphisms in decidual and chorionic tissues after miscarriage in first trimester of pregnancy. The genotypes and alleles frequency analyzed for following polymorphisms: -31C-T gene *IL-1β*, -174G-C gene *IL-6*, -592C-A gene *IL-10*, -308G-A gene *TNFα*. Statistically significant differences in the genotypes and alleles frequencies were not revealed between control and groups of women with spontaneous abortion or non-developing pregnancy in samples of DNA from the decidual tissues. The frequency of homozygous for -174G allele of the gene *IL-6* was significantly rise in cells of chorionic tissue for non-developing pregnancy in comparison to control ($P = 0,001$).

Keywords: non-developing pregnancy, spontaneous abortion, cytokine, gene polymorphism

Суммарные репродуктивные потери у человека составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий; доминирующее значение в генезе потерь принадлежит хромосомным и генным мутациям. Частота самопроизвольного прерывания беременности в России достаточно высока – от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей, при этом около 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания беременности. Одним из возможных факторов, приводящих к нарушению репродуктивной функции у женщин с бесплодием неясного генеза, могут быть нарушения процессов имплантации и патологии эндометрия. Имплантация эмбриона – сложный, многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов и каскада разнообразных межклеточных взаимодействий [7]. До 50% случаев самопроизвольного прерывания беременности связаны с изменениями функционирования иммунной системы, а также неадекватной реакцией организма матери на отцовские антигены. Для успешной имплантации эмбриона необходимо согласование во времени готовности эндометрия к имплантации с развитием эмбриона [1].

Согласно современным представлениям, этапы созревания яйцеклетки, имплантации и развития являются цитокин-зависимыми процессами и контролируются иммунной системой. Достижение эмбрионом стадии бластоцисты предполагает важнейший этап имплантации в эндометрий матки и дальнейшее формирование плаценты, обеспечивающей питание, защиту, развитие плода и успешное вынашивание беременности. Все эти процессы предусматривают активное межклеточное взаимодействие с участием нескольких семейств цитокинов. Важнейшими из них являются цитокины семейства *IL-6*, трансформирующего ростового фактора β , *IL-1*, а также хемокины, ряд *CSF* и *IL-15* [8].

Для осуществления имплантации эмбриона обязательно участие ряда молекул, в том числе *LIF* и *IL-11*, относящихся к семейству *IL-6* [14]. *IL-11* регулирует экспрессию генов контроля клеточного цикла и компонентов экстрацеллюлярного матрикса в процессе децидуализации [10]. Предполагается, что *LIF* и *IL-11* увеличивают адгезию эпителиальных клеток эндометрия к фибронектину и коллагену на поверхности бластоцисты [12]; увеличивают экспрессию эпителиаль-

ными клетками эндометрия интегрина A2. Показано, что у женщин с синдромом потери плода понижен уровень *IL-11* и его рецептора в эпителии эндометрия [11].

Уровень экспрессии цитокинов является тканеспецифичным, зависящим от стадии развития, а также от аллельного варианта гена в генотипе. Целью данной работы было исследование частоты регистрации полиморфизма *-31C-T* гена *IL1β* (MIM *147720), *-174G-C* гена *IL6* (MIM *147620), *-592C-A* гена *IL10* (MIM *124092), *-308G-A* гена *TNFα* (MIM *191160) в тканях материнского и зародышевого происхождения при невынашивании беременности первого триместра.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы децидуальной и хорионической тканей, полученные при медицинском аборте у женщин с физиологическим течением беременности на сроке 6–11 недель (25 образцов), а также при спонтанном аборте (14 образцов) или неразвивающейся беременности (19 образцов) раннего срока. У женщин, включенных в исследуемые группы, были исключены анатомические и гормональные аномалии. Все женщины подписали информированное согласие об участии в исследовании. Работу проводили на базе НИИ биологии Южного федерального университета.

Для выделения ДНК из тканей использовали фенол-хлороформный метод. Полиморфизмы генов интерлейкина-1β, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли α исследовали с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Москва). Разделение продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле. Анализ электрофореграмм проводили на трансиллюминаторе GelDoc (BioRad).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного пакета MS Excel. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли по стандартным формулам. Оценку различий в распределении полиморфных вариантов генов в обследованных группах осуществляли по критерию χ^2 при помощи программы BIOSTAT.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ частот генотипов в клетках децидуальной ткани по полиморфизму *-31C-T* гена *IL-1β* показал, что в контрольной группе и в образцах децидуальной ткани, полученных при неразвивающейся беременности, преобладают гетерозиготные носители данного полиморфизма (табл. 1). В случае спонтанного аборта в первом триместре более половины женщин не имеют данного полиморфного варианта гена *IL-1β* в генотипе клеток материнской части плаценты. Частота аллели *31-T* гена *IL-1β* наибольшая среди женщин с неразвивающейся беременностью. Однако статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей по исследуемому полиморфизму между сравниваемыми группами не выявлено.

В клетках материнской части плаценты женщин с неразвивающейся беременностью выявлена наибольшая частота гомозигот *-174CC* гена *IL-6* (табл. 1). Наименьшая частота данного генотипа зарегистрирована среди женщин со спонтанным абортом в первом триместре. Однако данные различия не являются статистически значимыми.

Таблица 1

Частота генотипов (%) и аллелей генов цитокинов в децидуальной ткани женщин с различным характером течения беременности

Ген, полиморфизм	Контроль (МА)	Патология беременности			
		СА, абс. (%)	χ^2_1 (P)	НБ, абс. (%)	χ^2_1 (P)
1	2	3	4	5	6
<i>IL-1β -31C-T</i>					
CC	7 (28,0%)	7 (53,8%)	3,06 (0,22)	4 (21,1%)	0,88 (0,64)
CT	17 (68,0%)	5 (38,5%)		13 (68,4%)	
TT	1 (4,0%)	1 (7,7%)		2 (10,5%)	
Частота аллели <i>-31T</i>	0,380	0,269		0,447	
χ^2_2 (P)		0,93 (0,33)		0,41 (0,52)	
<i>IL-6 -174 G-C</i>					
GG	3 (12,0%)	2 (15,4%)	0,41 (0,81)	3 (15,8%)	1,24 (0,54)
GC	16 (64,0%)	9 (69,2%)		9 (47,4%)	
CC	6 (24,0%)	2 (15,4%)		7 (36,8)	
Частота аллели <i>-174C</i>	0,56	0,50		0,605	

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
<i>IL-10 -592 C-A</i>					
CC	12 (48,0%)	5 (38,5%)	1,74 (0,42)	14 (73,7%)	3,65 (0,16)
CA	11 (44,0%)	8 (61,5%)		5 (26,3%)	
AA	2 (8,0%)	0		0	
Частота аллели -592A	0,30	0,308		0,132	
$\chi^2(P)$		0 (0,94)		3,49 (0,06)	
<i>TNFα -308G-A</i>					
GG	16 (64,0%)	8 (61,5%)	0,02 (0,9)	10 (52,6%)	0,58 (0,75)
GA	9 (36,0%)	5 (38,5%)		9 (47,4%)	
AA	0	0		0	
Частота аллели -308A	0,18	0,192		0,237	
$\chi^2(P)$		0,02 (0,99)		0,43 (0,51)	

Пр и м е ч а н и е : МА – медицинский аборт; СА – спонтанный аборт; НБ – неразвивающаяся беременность; χ^2_1 – сравнение частот генотипов с контролем; χ^2_2 – сравнение частот аллелей с контролем.

Среди образцов децидуальной ткани женщин контрольной группы преобладают гомозиготные по аллели -592C гена *IL-10* (см. табл. 1). Только в этой группе выявлены гомозиготы по полиморфизму – на их долю приходится 8%. Распределение частот генотипов и аллелей в образцах децидуальной ткани двух групп женщин с патологией беременности отличаются. В отличие от контрольной группы и группы со спонтанными абортами среди женщин с неразвивающейся беременностью более 70% приходится на гомозигот *CC-592*; при этом частота аллели -592A гена *IL-10* в 2,2 раза меньше.

Характер распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму -308G-A гена *TNF* одинаков во всех трех сравниваемых группах (см. табл. 1). Полиморфизм в гомозиготном состоянии не зафиксирован ни в одной из групп.

Таким образом, для децидуальной ткани не выявлено различий в частотах генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам генов цитокинов.

Для оценки вклада генотипа отца и самого зародыша мы исследовали частоту регистрации исследуемых полиморфизмов в клетках хорионической ткани (табл. 2). Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму -31C-T гена *IL-1 β* в клетках хориона не отличается от такового для клеток децидуальной ткани. Различий между группами женщин также не выявлено.

В клетках хорионической ткани распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму -174G-C гена *IL-6* в контрольной группе и среди женщин со спонтанным абортом практически одинаково и не отли-

чается от такового для клеток материнской части плаценты (табл. 1, 2). В то же время среди образцов хорионической ткани, полученных из abortивного материала при неразвивающейся беременности, статистически значимо чаще регистрируются гомозиготы по аллели -174G гена *IL-6*.

Характер распределения частот генотипов и аллелей в клетках хорионической ткани по полиморфизму -592C-A гена *IL-10* и -308G-A гена *TNF* одинаков во всех трех сравниваемых группах (табл. 2).

Имплантация эмбриона в течение физиологической беременности ассоциирована со сдвигом цитокинового баланса в сторону преобладания факторов с иммуносупрессорной активностью. В течение беременности в зоне матки угнетается продукция цитокинов Th1 при одновременном усилении синтеза Th2 цитокинов. Нарушение баланса Th1/Th2 является одной из причин развития патологии беременности [9]. В случае преобладания цитокинов Th1 наблюдается недостаточное внедрение трофобласта, внутриутробная задержка развития плода.

По данным литературы IL-6, относящийся к провоспалительным цитокинам, способен секретироваться трофобластом. Наряду с другими цитокинами он необходим для успешной имплантации [4].

В то же время IL-6 может затруднять реализацию эффекторных реакций иммунной системы матери по отношению к плоду. У женщин с привычным невынашиванием беременности IL-6, являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, стимулирует ангиогенез и активирует коагуляционные реакции,

одновременно ингибирует продукцию IL-1, TNF, оказывая тем самым противовоспалительное действие, ограничивая продукцию провоспалительных цитокинов в тканях

[12]. По некоторым данным литературы уровень IL-6 в периферической крови женщин с угрозой прерывания беременности повышается [2].

Таблица 2

Частота генотипов (%) и аллелей генов цитокинов в тканях хориона при различном характере течения беременности

Ген, полиморфизм	Контроль (МА)	Патология беременности			
		СА, абс. (%)	χ^2_1 (P)	НБ, абс. (%)	χ^2_1 (P)
IL-1β -31C-T					
CC	6 (26,1%)	7 (50,0%)	4,23 (0,12)	4 (21,1%)	0,67 (0,72)
CT	16 (69,6%)	5 (35,7%)		13 (68,4%)	
TT	1 (4,3%)	2 (14,3%)		2 (10,5%)	
Частота аллели -31T	0,391	0,321		0,447	
χ^2_2 (P)		0,37 (0,54)		0,27 (0,6)	
IL-6 -174 G-C					
GG	2 (8,7%)	4 (28,6%)	2,63 (0,27)	12 (63,2%)	14,7 (0,0006)
GC	18 (78,3%)	9 (64,3%)		7 (36,8%)	
CC	3 (13,0%)	1 (7,1%)		0	
Частота аллели -174C	0,522	0,393		0,184	
χ^2_2 (P)		1,16 (0,61)		10,18 (0,001)	
IL-10 -592 C-A					
CC	8 (34,8%)	4 (28,6%)	0,25 (0,88)	12 (63,2%)	3,79 (0,15)
CA	14 (60,9%)	9 (64,3%)		7 (36,8%)	
AA	1 (4,3%)	1 (7,1%)		0	
Частота аллели -592A	0,348	0,393		0,184	
χ^2_2 (P)		0,15 (0,7)		2,08 (0,09)	
TNFα -308G-A					
GG	15 (65,2%)	8 (57,1%)	1,08 (0,58)	9 (47,4%)	2,67 (0,26)
GA	7 (30,4%)	6 (42,9%)		10 (52,6%)	
AA	1 (4,3%)	0		0	
Частота аллели -308A	0,196	0,214		0,263	
χ^2_2 (P)		0,04 (0,85)		0,54 (0,46)	

Примечание: МА – медицинский аборт; СА – спонтанный аборт; НБ – неразвивающаяся беременность; χ^2_1 – сравнение частот генотипов с контролем; χ^2_2 – сравнение частот аллелей с контролем.

Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая нормальное его формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и, в конечном итоге, выкидыш в I триместре беременности.

Данные литературы о возможной связи между наличием полиморфизма промоторного участка гена IL-6 и риском патологии беременности в I триместре противоречивы. Одни авторы [3, 6, 15] считают, что наличие полиморфизма -174C промоторного участка гена IL-6 не ассоциировано с повы-

шенным риском невынашивания беременности. Saijo Y. с коллегами [16] в популяции японских женщин выявили ассоциацию патологии беременности с другим полиморфизмом данного гена -634G. А в исследованиях Costeas и его коллег [5] наличие исследуемого нами полиморфизма ассоциировано с риском спонтанного прерывания беременности. Однако данные литературы о роли генотипа хорионической ткани практически отсутствуют.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что вклад исследуемых полиморфизмов генов цитокинов в увеличение риска спонтанного прерывания беременности и остановку развития зародыша не одинаков. Статистически значимых

различий в распределении частот генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам генов цитокинов между контрольной группой и группой женщин со спонтанным абортom в первом триместре беременности не выявлено. Установлено, что риск развития такого патологического состояния, как неразвивающаяся беременность, повышается в случае гомозиготного состояния по аллели *-174C* гена интерлейкина-6 в клетках хорионической ткани (OR = 18 (3,2–100,9)). Частота аллели *-174G* в данной группе в 2,8 раз меньше по сравнению с контролем. Показано, что анализ только материнского генотипа не является достаточно информативным для оценки ассоциации полиморфизмов с риском развития патологии беременности первого триместра. Полученные нами данные указывают на необходимость анализа не только генотипа матери, но и генотипа отца, что позволяет оценить риск проявлений осложнений развития у зародыша.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», соглашение 14.А18.21.0199.

Список литературы

1. Сухих Г. Иммунология беременности / Г. Сухих, Л. Ванько. – М.: РАМН, 2003. – 400 с.
2. Чистякова Г.Н. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева. – М., 2007. – С. 96–98.
3. Bombell S. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis / S. Bombell, W. McGuire // Aust NZJ Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 48. – P. 147–154.
4. Casart Y. Serum levels of IL-6, IL-1b, and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy // Gynec. Endocr. – 2007. – Vol. 23. – P. 300–320.
5. Costeas P. Th2/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss / P. Costeas, A. Koumouli // Hum Immunol. – 2004. – Vol. 65. – P. 135–141.
6. Daher S. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss / S. Daher, N. Shulzenko, A. Morgun // J Reprod Immunol. – 2003. – Vol. 58. – P. 69–77.
7. Dey S.K. Molecular cue to implantation / S.K. Dey, H. Lim, S.K. Das et al // Endocrinol Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 341–373.
8. Dimitriadis E. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation / E. Dimitriadis, C. White, R. Jones // Human Reproduction Update. – 2005. – Vol. 24. – P. 612–628.
9. Jin L. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage / L. Jin, D. Fan, T. Zhang, P. Guo, D. Li // Am J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 270–278.
10. Li F. Involvement of cyclin D3, CDKN1A 9h210, and BIRC5 (Survivin) in interleukin 11 stimulation of decidualization in mice / F. Li, Y. Devi, L. Bao, J. Mao, G. Gibori // Biol. Reprod. – 2008. – Vol. 78. – P. 127–133.
11. Linjawi S. Expression of interleukin-11 receptor alpha and interleukin-11 protein in the endometrium of normal fertile women and women with recurrent miscarriage / S. Linjawi, T. Li, E. Tuckerman, A. Blakemore, S. Laird // J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 64. – P. 145–155.
12. Margni A. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies // Reprod Immunol. – 2001. – Vol. 43. – P. 181–187.
13. Marwood M. Interleukin-11 and leukemia inhibitory factor regulate the adhesion of endometrial epithelial cells: implications in fertility regulation / Marwood M., Visser K., Salamonsen L., Dimitriadis E. // Endocrinol. – 2009. – Vol. 150. – P. 2915–2923.
14. Paiva P. Luekemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy / P. Paiva, E. Menkhorst, L. Salamonsen, E. Dimitriadis // Cytok. Growth factor rev. – 2009. – Vol. 20. – P. 319–328.
15. Prigoshin N. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause / N. Prigoshin, M. Tambutti, J. Larrida // Am J Reprod Immunol. – 2004. – Vol. 52. – P. 36–41.
16. Saijo Y. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the IL-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss in Japanese women / Y. Saijo, F. Sata, H. Yamada // Fertil Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 374–378.

References

1. Sukhikh G. Immunologiya beremennosti / Sukhikh G., Vanko L. / Moskva: RAMN. 2003. 400 p.
2. Chistyakova G. Otsenka produktcii tsitokinov pri beremennosti, oslozhnennoy ugrozoy preryvaniya v pervom trimestre / Chistyakova G., Gazieva I. // 2007. Moskva. pp. 96–98.
3. Bombell S. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis / Bombell S., McGuire W. // Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2008. Vol. 48. pp. 147–154.
4. Casart Y. Serum levels of IL-6, IL-1b, and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy / Casart Y. // Gynec. Endocr. 2007. Vol. 23. pp. 300–320.
5. Costeas P. Th2/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss / Costeas P., Koumouli A. // Hum Immunol. 2004. Vol. 65. pp. 135–141.
6. Daher S. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss / Daher S., Shulzenko N., Morgun A. // J Reprod Immunol. 2003. Vol. 58. pp. 69–77.
7. Dey S.K. Molecular cue to implantation / Dey S.K., Lim H., Das S.K. et al // Endocrinol Rev 2004. Vol. 25. pp. 341–373.
8. Dimitriadis E. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation / Dimitriadis E., White C., Jones R. // Human Reproduction Update. 2005. Vol. 24. pp. 612–628.
9. Jin L. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage / Jin L., Fan D., Zhang T., Guo P., Li D. // Am J Reprod Immunol. 2011. Vol. 66. pp. 270–278.
10. Li F. Involvement of cyclin D3, CDKN1A 9h210, and BIRC5 (Survivin) in interleukin 11 stimulation of decidualization in mice / Li F., Devi Y., Bao L., Mao J., Gibori G. // Biol. Reprod. 2008. Vol. 78. pp. 127–133.
11. Linjawi S. Expression of interleukin-11 receptor alpha and interleukin-11 protein in the endometrium of normal fertile women and women with recurrent miscarriage / Linjawi S., Li T., Tuckerman E., Blakemore A., Laird S. // J. Reprod. Immunol. 2004. Vol. 64. pp. 145–155.
12. Margni A. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies / Margni A. // Reprod Immunol. 2001. Vol. 43. pp. 181–187.
13. Marwood M. Interleukin-11 and leukemia inhibitory factor regulate the adhesion of endometrial epithelial cells: implications in fertility regulation / Marwood M., Visser K., Salamonsen L., Dimitriadis E. // Endocrinol. 2009. Vol. 150. pp. 2915–2923.
14. Paiva P. Luekemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy / Paiva P., Menkhorst E., Salamonsen L., Dimitriadis E. // Cytok. Growth factor rev. 2009. Vol. 20. pp. 319–328.
15. Prigoshin N. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause / Prigoshin N., Tambutti M., Larrida J. // Am J Reprod Immunol. 2004. Vol. 52. pp. 36–41.
16. Saijo Y. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the IL-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss in Japanese women / Saijo Y., Sata F., Yamada H. // Fertil Steril. 2004. Vol. 81. pp. 374–378.

Рецензенты:

Амелина С.С., д.м.н., заведующая отделом биомедицины НИИ биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону;

Усатов А.В., д.б.н., профессор, заведующий отделом изменчивости генома НИИ биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.