

© О. Г. Чиряева¹, А. А. Пендина^{1,2},
А. В. Тихонов³, О. А. Ефимова^{1,2,3},
Л. И. Петрова¹, В. С. Дудкина^{1,2},
Н. А. Садик^{1,2}, И. А. Галембо³,
Т. В. Кузнецова^{1,2,3}, В. С. Баранов^{1,3}

¹ ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО
РАМН, Санкт-Петербург

² СПбГКУЗ «Диагностический центр
(медико-генетический)» Санкт-Петербург

³ ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет», Санкт-
Петербург

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНОМАЛИЙ КАРИОТИПА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ ЕСТЕСТВЕННЫМ ПУТЕМ И С ПРИМЕНЕНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

УДК: 618.177-089.888.11:618.39-089.888.14-07:575

■ В настоящей работе суммированы результаты 679 случаев цитогенетической диагностики материала, полученного после прерывания неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем и с применением вспомогательных репродуктивных технологий. В сравниваемых группах проанализированы частота и спектр хромосомной патологии с учетом возраста пациенток и срока остановки развития плода. Полученные результаты сопоставлены с аналогичными отечественными и зарубежными данными.

■ **Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность; кариотипирование; геномные и хромосомные мутации; вспомогательные репродуктивные технологии.

Введение

Неразвивающаяся беременность (НБ) представляет собой серьезную проблему в акушерско-гинекологической практике. Для неразвивающейся беременности характерно довольно длительное скрытое течение, что в значительной мере затрудняет ее своевременную диагностику. Показано, что 12–20% всех клинически установленных беременностей, завершаются самопроизвольным выкидышем [27].

Существует множество причин невынашивания беременности: анатомические аномалии, воспалительные процессы, гормональные изменения, нарушения в системе свертывания крови, носительство родителями сбалансированных хромосомных перестроек, влияние эмбриотоксических и тератогенных веществ [26]. Без сомнения, фундаментальную роль среди факторов, приводящих к остановке развития беременности в первом триместре, играют аномалии кариотипа плода. По обобщенным данным до 10 недели развития частота хромосомных аномалий у самопроизвольных выкидышей составляет 60–70% [9, 14, 16]. Такие исследования не теряют своей актуальности в связи с их диагностической и практической значимостью.

Особый интерес представляет частота и спектр хромосомных аномалий плода при неразвивающейся беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), широко применяемых в последнее время. Данные о частоте хромосомных аномалий, обнаруженных при остановке развития беременностей, наступивших с применением ВРТ по сравнению с таковыми при естественных беременностях, противоречивы. Так, в отдельных случаях частота первых превышала таковую при естественно наступившей беременности, а других — напротив, была ниже [13, 15, 17, 27]. В связи с этим целью настоящего исследования было сравнительное изучение частоты и спектра аномалий кариотипа при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем и с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы

В период с мая 2007 года по декабрь 2011 года из различных акушерско-гинекологических стационаров Санкт-Петербурга в лабораторию поступили образцы abortного материала от 679 женщин с диагнозом неразвивающаяся беременность. В 558 случаях остановка развития плода про-

Таблица 1

Срок остановки развития беременностей у пациенток разных возрастов групп I и II

Возраст матери (лет)	Срок беременности, недели								Всего	
	≤ 5,5		6–10		10,5–13,0		≥ 13,5			
	Группа		Группа		Группа		Группа		Группа	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
≤24	20	0	35	2	7	0	2	0	64	2
25–29	49	9	117	15	13	0	4	0	183	24
30–34	40	16	111	19	11	2	3	0	165	37
35–39	28	13	64	21	13	1	0	0	105	35
≥40	7	6	30	17	4	0	0	0	41	23
Всего	144	44	357	74	48	3	9	0	558	121

изошла при беременности, наступившей естественным путем, в 121 случае — с применением ВРТ. Срок беременности и характер нарушений эмбрионального развития определялись ультразвуковыми методами специалистами лечебно-профилактических учреждений.

Операционный материал был представлен фрагментами плодного яйца, хориона и децидуальных оболочек, доставленных в течение 2–4 часов после операции в физиологическом растворе. Для всех случаев известна информация о возрасте матери, сроке беременности, характере нарушения развития и анамнезе пациентки, за исключением 46 случаев беременностей, полученных с помощью ВРТ, для которых анамнестические данные отсутствуют.

Препараты метафазных хромосом получали из клеток цитотрофобласта ворсинчатого хориона ускоренным «прямым» методом. Окрашивание хромосом проводили с использованием флуорохрома Hoechst 33258 с контрастированием актиномицином D. Препараты анализировали с помощью микроскопа LEICA DM LS, оснащенного цветной камерой Leica DFC 320.

При кариотипировании руководствовались правилами, рекомендованными для цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программ GraphPad Prizm 4. Для анализа различий в структуре групп использовали критерий χ^2 . Для оценки различий между группами использовали t-тест для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ частоты и спектра аномалий кариотипа в абортном материале пациенток, беременность которых наступила естественным путем (группа I) или с помощью ВРТ (группа II). Группу пациенток с естественно наступившей бере-

менностью составили 558 человек, группу сравнения — 121 человек.

Структура исследованных выборок с учетом возраста пациентки и срока беременности представлена в таблице 1. Возраст женщин обеих групп варьировал от 18 до 53 лет. В группе I наибольшее число исследованных случаев пришлось на возрастной период с 25 до 39 лет, в то время как в группе II — с 30 до 39 лет (таблица 1). Средний возраст в группе I составил $30,82 \pm 5,49$ и был меньше, чем в группе II — $34,33 \pm 5,57$ (t-тест, $p < 0,05$). Выявленные различия, вероятно, обусловлены предпочтительным обращением в клиники ВРТ женщин более старшего возраста.

В обеих группах большинство случаев НБ было зарегистрировано в период с 6 по 10 неделю (табл. 1). Срок остановки развития беременности варьировал от 3 до 20 недель, при этом средний срок не отличался между группами I и II и составлял $7,35 \pm 2,19$ и $6,80 \pm 1,66$ соответственно (в среднем — $7,26 \pm 2,11$). Согласно данным других исследователей средний срок остановки развития был несколько больше и приближался к 10 неделям как в группе женщин, беременность которых наступила естественным путем, так и у женщин после применения ВРТ [11, 17]. Полученные результаты служат наглядной иллюстрацией тому, что период, соответствующий плацентации, нейруляции и началу активного органогенеза, является критическим для эмбрионального развития человека [1, 2].

Стандартное кариотипирование позволило установить аномальный кариотип в 63,6% случаев суммарно в группах I и II. В группе I аномалии кариотипа были выявлены в 371 случае из 558 (66,5%), а в группе II — в 61 случае из 121 (50,4%). Доля аномальных кариотипов оказалась выше в группе I (χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 , $p < 0,001$), что вызывает определенное удивление. Преобладание нормальных

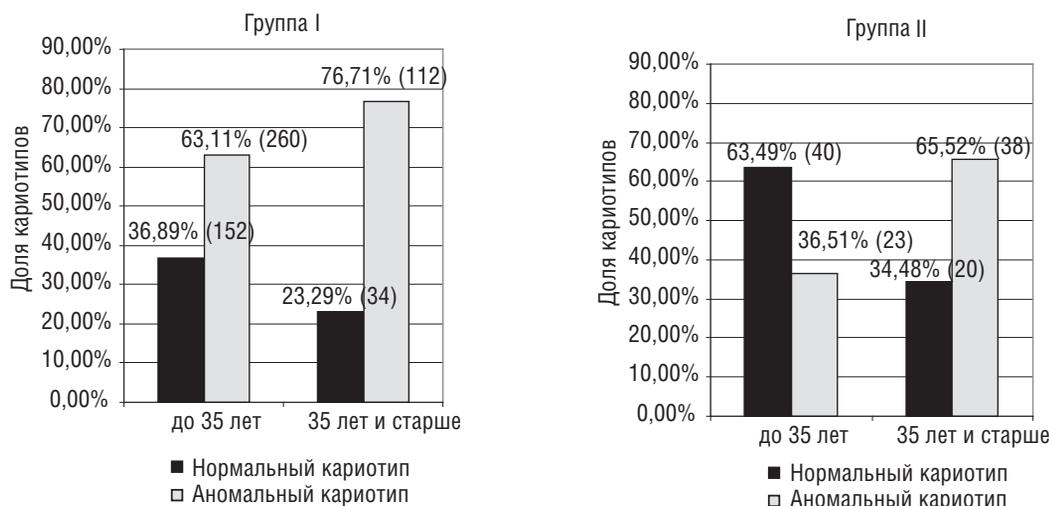


Рис. 1. Доля нормальных и аномальных кариотипов в абортном материале пациенток разных возрастных групп (до 35 лет и 35 лет и старше)

кариотипов, выявленных при беременности наступившей с помощью ВРТ, было описано и другими авторами. Однако, в ряде работ была отмечена обратная тенденция [11, 17, 29, 25]. В связи с этим представлялось целесообразным проанализировать частоту хромосомных патологий в разных возрастных группах пациенток. Для этого каждая из групп I и II была разделена на 2 подгруппы с учетом возраста пациенток — до 35 лет и старше. В подгруппе пациенток до 35 лет, беременность которых наступила естественным путем, доля аномальных кариотипов была выше, чем в той же возрастной подгруппе пациенток клиники ВРТ (χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 , $p < 0,001$). При сравнении подгрупп пациенток старше 35 лет различий между группами I и II не обнаружено. В группе I в обеих подгруппах было показано преобладание аномальных кариотипов над нормальными. В то время как, в группе II до 35 лет было выявлено преобладание нормальных кариотипов, а после 35 лет — аномальных (рис. 1).

Таким образом, ведущим фактором остановки развития беременности в группе до 35 лет пациенток клиник ВРТ, являются не аномалии кариотипа, а иные причины: воспалительные процессы, анатомические аномалии, гормональные изменения, нарушения в системе свертывания крови и другие факторы неблагоприятного соматического статуса женщины. Именно эти нарушения в большинстве случаев являются причиной невозможности наступления беременности естественным путем и обращения в клиники ВРТ. В то же время, доминирующим фактором остановки развития беременности в обеих группах после 35 лет становятся хромосомные аномалии плода, возникшие по причине нарушений расхождения

хромосом в гаметогенезе, прогрессирующих с возрастом матери.

Частота спонтанных геномных и хромосомных мутаций у плода коррелирует со сроком остановки развития беременности. Известно, что чем раньше остановилось развитие зародыша, тем больше вероятность обнаружения у него хромосомной патологии [12, 21]. Однако, в нашем исследовании в группе II при остановке развития на сроке менее 7 недель число аномальных кариотипов было меньше (45,6%), чем нормальных (54,4%), в то время как в группе I на этом сроке число аномальных кариотипов (66,2%) практически в 2 раза превышало число нормальных (33,8%). В период с 7 по 12 неделю развития в группе I процентное отношение сохранилось, при этом в группе II оно изменилось в сторону увеличения аномальных кариотипов (57,7% против 42,3%) (рис. 2).

Преобладание нормальных кариотипов над аномальными в группе II на сроке до 7 недель, противоречит многочисленным известным данным [11, 17]. Наши результаты свидетельствуют, о том, что на более ранних сроках остановка развития беременности, наступившей с помощью ВРТ, происходит не по причине хромосомной патологии, роль которой становится лидирующей после 7 недели развития. Вероятнее всего, на сроке развития до 7 недель решающее значение приобретают непреодолимые патофизиологические процессы и анатомические аномалии женщин. Не исключено также, что невозможность развития плода обусловлена ошибками эпигенетического репрограммирования его генома. Репрограммирование генома — глобальное изменение эпигенетического статуса, происходящее в онтогенезе человека дважды: в процессе дифференцировки поло-

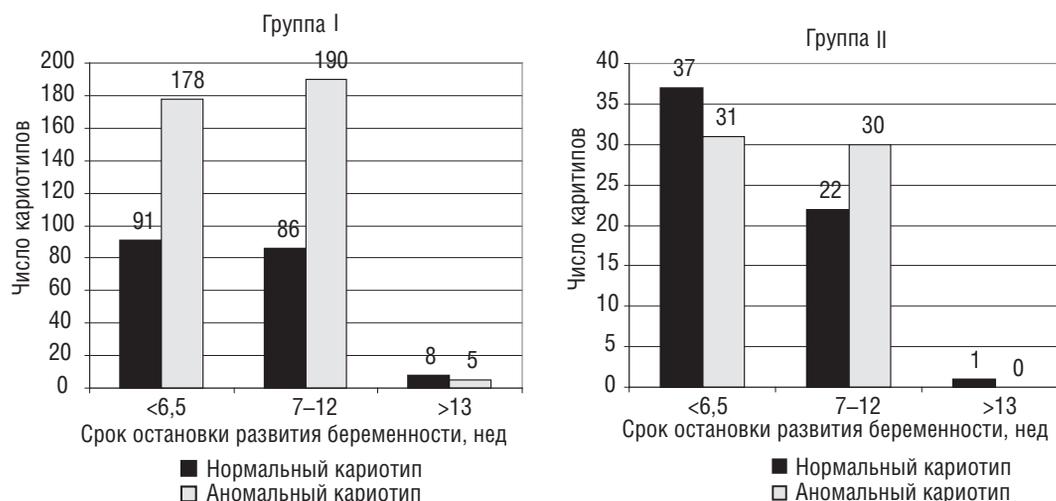


Рис. 2. Соотношение нормальных и аномальных кариотипов в абортном материале при остановке развития беременности на разных сроках

вых клеток и затем в доимплантационном развитии [18, 24]. В результате репрограммирования в геноме устанавливаются специфические для разных типов клеток эпигенетические паттерны, необходимые для их корректного функционирования [3, 4, 5, 6]. Существует мнение, что применение ВРТ повышает риск возникновения эпигенетических аномалий у эмбрионов, в том числе связанных с нарушениями геномного импринтинга [22]. В то же время, благодаря назначению поддерживающей гормональной терапии и тщательному мониторингу беременности, полученной с помощью ВРТ, плоды с аномалиями кариотипа развиваются до более поздних сроков, чем при естественной беременности.

Из анамнеза 558 пациенток группы I и 76 группы II было известно общее число беременностей и число неразвивающихся беременностей. На основании этих данных была проанализирована доля неразвивающихся беременностей от общего числа беременностей для каждой пациентки обеих групп. В этом анализе не были учтены пациентки, у которых была зарегистрирована одна беременность, которая оказалась неразвивающейся. В группе I процент пациенток, в анамнезе которых половина и более беременностей были неразвивающимися, составил 76,63%, в группе II — 69,05%. Подробные данные для пациенток групп I и II представлены на рис. 3. При этом все беременности были неразвивающимися у 26,36% женщин в группе I и у 21,43% женщин в группе II. Таким образом, большинство пациенток обеих групп страдали привычным невынашиванием. Причинами привычного невынашивания могли быть как ненаследственные факторы — анатомические аномалии матки, эндокринные нарушения и ау-

тоиммунные заболевания, неблагоприятный соматический статус — так и наследственные: носительство родителями хромосомных перестроек, генные болезни и наследственная предрасположенность [2, 20]. В последнее время пристальное внимание уделяется семейному анализу проблем привычного невынашивания. У родственников пациентов с привычным невынашиванием I, II и III степени родства неразвивающаяся беременность была выявлена в 2–3 раза чаще, чем в среднем в популяции [23]. Полногеномный анализ позволил выявить в таких семьях критические локусы, ассоциированные с привычным невынашиванием: 3p14.2, 6q16.3, 6q27, 9p22.1, 9q33.1, 11q13.4, Xp22.11 [10; 19]. Таким образом, при оценке риска остановки развития беременности важно учитывать наследственную предрасположенность к привычному невынашиванию.

Аномалии кариотипа, выявленные в хорионе при неразвивающейся беременности, четко дифференцируются по их значимости для раннего эмбрионального развития. Причинами остановки развития плодов с аномальным кариотипом могут служить как нарушения собственно формирования эмбриона, так и патология процесса плацентации. При культивировании клеток плаценты с аномальным кариотипом, их деление происходит гораздо медленнее, чем с нормальным кариотипом. При этом возникает резкая десинхронизация процессов развития зародыша и плаценты. Недостаточное и запоздалое формирование плаценты приводит к нарушению трофики и гипоксии эмбриона, а также к снижению гормональной продукции плацентой [7]. Анализ спектра патологий кариотипа позволил установить, что преобладающим

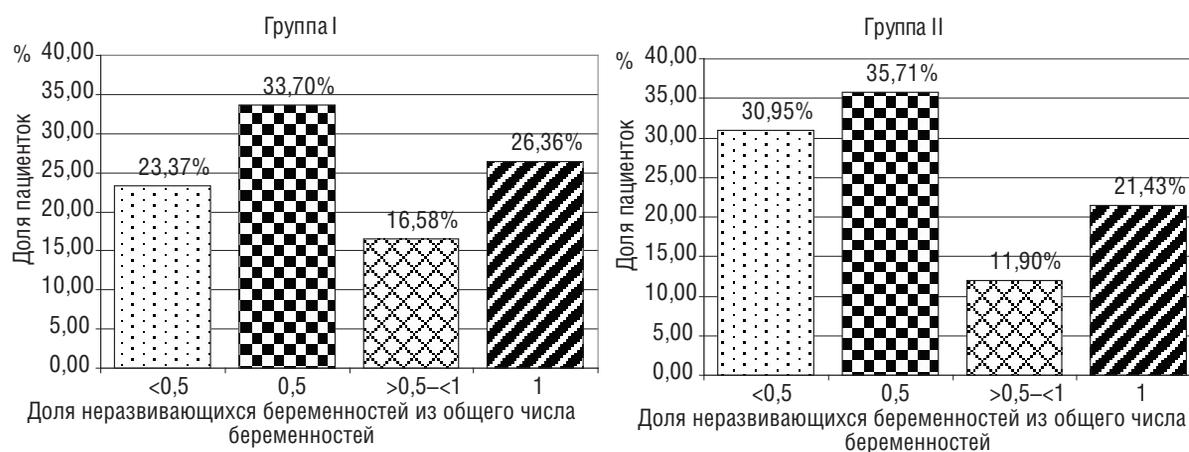


Рис. 3. Подгруппы пациенток с разным соотношением числа НБ к общему числу беременностей. Соотношение учтено для каждой пациентки. Пациентки объединены в 4 подгруппы в соответствии с полученным для каждой из них коэффициентом. В подгруппу с коэффициентом <0,5 отнесены пациентки, у которых была 1 НБ из 10-ти, 9-ти, 8-ми, 6-ти, 5-ти, 4-х, 3-х; 2 НБ из 8-ми, 7-ми, 5-ти; 3 НБ из 8-ми; 4 НБ из 13-ти. В подгруппу с коэффициентом 0,5 отнесены пациентки, у которых была 1 НБ из 2-х, 2 НБ из 4-х и 3 НБ из 6-ти. В подгруппу с коэффициентом >0,5-1 отнесены пациентки, у которых было 4 НБ из 7-ми, 2 НБ из 3-х, 3 НБ из 4-х, 4 НБ из 5-ти, 5 НБ из 6-ти. В подгруппу с коэффициентом 1 отнесены пациентки, у которых было 2 НБ из 2-х, 3 НБ из 3-х, 4 НБ из 4-х, 5 НБ из 5-ти

типом нарушения являются трисомии: в группе I — 44,3%, в группе II — 36,9%. В таблице 2 и на рис. 4 представлены данные по всему спектру выявленных хромосомных нарушений. В группе I трисомии были зарегистрированы по всем хромосомам набора за исключением хромосом 5, 17 и 18. В группе II не найдены трисомии по хромосомам 1, 3, 4, 5, 9, 14, 17, 18, 19, что может быть связано с низкой вероятностью их выявления в небольших выборках по причине их редкой встречаемости. Как и в других исследованиях [8, 16, 17], в нашей работе в обеих группах чаще других в простые трисомии вовлекались хромосомы 16 (13,8% в группе I и 9,9% в группе II), 22 (5% в группе I и 4,9% в группе II), 15 (3,6% в группе I и 5,8% в группе II), 21 (3,2% в группе I и 2,5% в группе II) и 13 (3% в группе I и 3,3% в группе II).

Второй по численности аномалией кариотипа в группе I оказалась триплоидия (10,2%). Триплоидия возникает примерно в 80% случаев как результат диандрии (удвоение отцовского генома) или диспермии (оплодотворение 2 сперматозоидами), а в остальных случаях — как результат дигинии (удвоение женского генома) [7]. Обращает на себя внимание практически полное отсутствие этой патологии в группе II (всего 1 случай — 0,2%). Это является следствием искусственного отбора эмбрионов с тремя пронуклеусами на стадии одной клетки при процедуре ЭКО.

Следующей по численности патологией является моносомия X, процент которой в обеих группах был сопоставим (0,4% в группе I и 0,3% в группе II), что хорошо согласуется с данными других

авторов [30]. Также в группе I был обнаружен единственный случай моносомии по хромосоме 21.

В обеих группах выявленные хромосомные мутации были представлены несбалансированными перестройками аутосом (производные, делеции, изохромосомы, кольцевые хромосомы), в отдельных случаях сочетающимися с геномными мутациями, а также маркерными хромосомами (3,4% в группе I и 4,1% в группе II).

Таким образом, спектры хромосомных нарушений у плодов групп I и II не отличался, за исключением практически полного отсутствия триплоидии в группе II (рис. 4).

Числовые и структурные изменения кариотипа в абортном материале были проанализированы с учетом возраста пациенток. В группе I при нормальном кариотипе плода средний возраст пациенток практически не отличался от среднего группы (29,76±4,86 лет и 30,82±5,49 лет, соответственно), в то время как в группе II он был несколько ниже, чем средний в группе (32,65±5,29 и 34,33±5,57 лет соответственно). В случае наличия трисомий у плода, возраст пациенток оказался повышенным как в группе I (32,36±5,78 лет), так и в группе II (36,94±5,11 лет) относительно среднего по группам, что соответствует данным других авторов, указывающих на увеличение вероятности возникновения трисомий у плода с возрастом матери [12, 21]. В случае выявления у плода полиплоидии, моносомии X, структурных перестроек и сочетанной хромосомной патологии возраст матери был несколько ниже, как в группе I, так и в группе II, что подтверждает меньшую зависимость этой патологии от возраста (табл. 2).

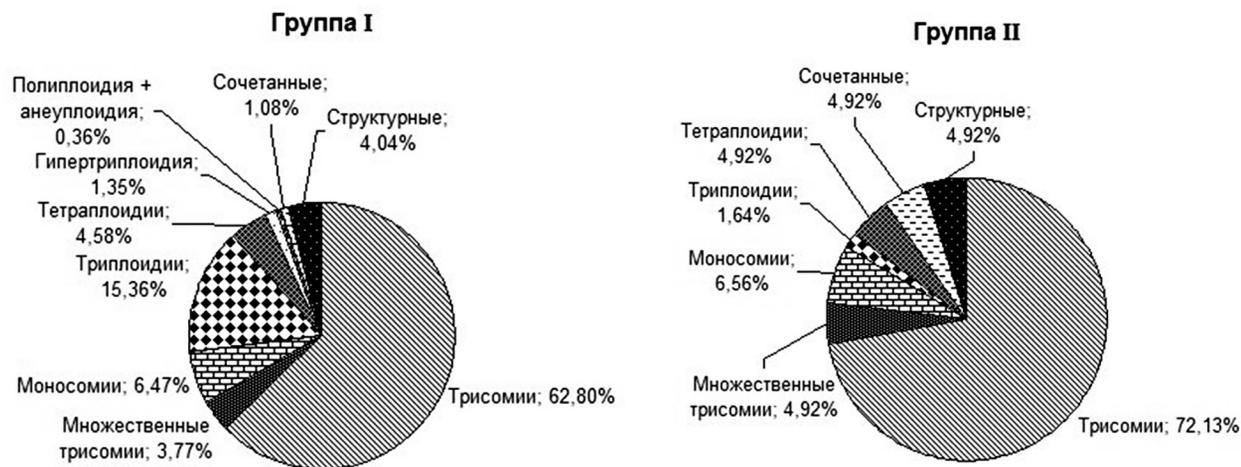


Рис. 4. Частота и спектр аномалий кариотипа в абортном материале пациенток с беременностью, наступившей естественным путем (группа I) и с помощью ВРТ (группа II)

Таким образом, аномалиям кариотипа принадлежит доминирующее значение в этиологии неразвивающейся беременности ранних сроков, возникшей как естественным путем, так и с помощью ВРТ у пациенток после 35 лет. Частота и спектр аномалий кариотипа не отличаются в двух сравниваемых группах, что может свидетельствовать о том, что способ получения беременности сам по себе не является фактором риска возникновения хромосомной патологии у плода. Следует отметить, что в группе пациенток младше 35 лет, обратившихся в клиники ЭКО, ведущим фактором остановки развития беременности является неблагоприятный соматический статус женщины. Этот феномен наиболее ярко проявляется на сроках беременности до 7 недель, когда в абортном материале регистрируется преобладание нормальных кариотипов над аномальными.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (10-04-01258-а, 11-04-01639-а), гранта Администрации Санкт-Петербурга, Г.К. 02.740.11.0698, гранта ОПТЭЖ для молодых ученых.

Литература

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.
2. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. — СПб.: Н-Л, 2007. — 640 с.
3. Дифференциальное метилирование ДНК метафазных хромосом — основа нового способа окраски хромосом человека в пре- и постнатальный периоды онтогенеза / Ефимова О.А. [и др.] // Современные технологии профилактики наследственных болезней и детской

инвалидности: к 40-летию медико-генетического центра / ред. Романенко О.П. — СПб.: Феникс, 2009. — С. 143–149.

4. Иммуноцитохимический анализ статуса метилирования метафазных хромосом человека / Пендина А.А. [и др.] // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 8. — С. 731–737.
5. Метилирование ДНК — универсальный механизм регуляции активности генов / Пендина А.А. [и др.] // Экологическая генетика. — 2004. — Т. 1 (II). — С. 27–37.
6. Некоторые особенности статуса метилирования метафазных хромосом у зародышей человека доимплантационных стадий развития / Баранов В.С. [и др.] // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 8. — С. 723–730
7. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — 200 с.
8. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности / Чиряева О.Г. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, № 1. — С. 35–45.
9. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions / Hassold T. [et al.] // Ann. Hum. Genet. — 1980. — Vol. 44, pt. 2. — P. 151–178.
10. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage / Kolte A.M. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 6. — P. 379–385.
11. Aneuploidy rates in failed pregnancies following assisted reproductive technology / Nayak S. [et al.] // J. Womens. Health. — 2011. — Vol. 20, N 8. — P. 1239–1243.
12. Basal follicle-stimulating hormone as a predictor of fetal aneuploidy / Massie J.A. [et al.] // Fertil. Steril. — 2008. — Vol. 90. — P. 2351–2355.
13. Bettio D., Venci A., Levi Setti P.E. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures // Placenta. — 2008. — Vol. 29. — P. 126–128.
14. Boue J., Boue A., Lazar P. Retrospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions // Teratology. — 1975. — Vol. 12. — P. 11–26.

Таблица 2

Суммарные результаты цитогенетического анализа

Характеристика кариотипа		Число случаев		Частота, %		Средний срок беременности, недель		Средний возраст матери, лет			
		Группа		Группа		Группа		Группа			
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Нормальный	46, XX	87	31	15,6	25,6	7,45± 2,75	6,40± 1,37	30,15± 4,81	32,29± 5,29	29,76± 4,86	32,65± 5,29
	46, XY	100	29	17,9	23,9	7,73± 2,59	7,34± 2,29	29,43± 4,89	33,03± 5,4		
Трисомии	Трисомия 1	1	–	0,2	–	13,5	–	22	–	32,36± 5,78	36,94± 5,11
	Трисомия 2	7	1	1,2	0,8	6,22± 1,35	5	28,57± 5,91	36		
	Трисомия 3	5	–	0,9	–	5± 0,35	–	28,8± 6,57	–		
	Трисомия 4	8	–	1,4	–	6,37± 0,83	–	31,25± 3,19	–		
	Трисомия 5	–	–	–	–	–	–	–	–		
	Трисомия 6	2	2	0,4	1,6	6± 0,71	7,5± 0	27,5± 3,53	39± 8,49		
	Трисомия 7	7	1	1,2	0,8	6,57± 1,39	8,5	30,71± 6,29	36		
	Трисомия 8	7	1	1,2	0,8	7,14± 2,07	6,5	33,29± 6,1	44		
	Трисомия 9	7	–	1,2	–	8,29± 2,23	–	33,14± 6,84	–		
	Трисомия 10	3	1	0,5	0,8	5,83± 0,29	5,5	34,67± 11,15	36		
	Трисомия 11	1	1	0,2	0,8	7,5	7,5	33	28		
	Трисомия 12	7	1	1,2	0,8	7,71± 2,34	6	37,29± 4,68	40		
	Трисомия 13	17	4	3,0	3,3	7,38± 1,82	7,62± 1,11	32,18± 5,82	31,75± 4,03		
	Трисомия 14	5	–	0,9	–	7,4± 1,64	–	31,6± 6,23	–		
	Трисомия 15	20	7	3,6	5,8	7,97± 1,09	7,53± 1,59	33,1± 5,88	32,14± 3,05		
	Трисомия 16	77	12	13,8	9,9	6,55± 1,71	6,37± 1,38	30,77± 5,01	40,25± 6,69		
	Трисомия 17	–	1	–	0,8	–	5,5	–	34		
	Трисомия 18	6	–	1,1	–	8,42± 3,43	–	33,83± 5,56	–		
	Трисомия 19	–	–	–	–	–	–	–	–		
	Трисомия 20	5	1	0,9	0,8	7,1± 2,01	7,5	30,8± 6,72	36		
	Трисомия 21	18	3	3,2	2,5	9,28± 1,18	6± 1,32	34,5± 4,63	39± 4,36		
	Трисомия 22	28	6	5,0	4,9	6,91± 1,49	6,5± 1,28	35,04± 5,87	37,17± 4,58		
XXY	2	2	0,4	1,6	8,75± 3,18	6,5± 0,71	31,5± 2,12	36± 5,66			
Множественные трисомии		14	3	2,5	2,5	7± 1,63	5,17± 0,29	34,71± 6,69	38,33± 5,51		
Моносомии	Моносомия X	23	4	4,1	3,3	8,5± 1,88	8,87± 0,75	28,78± 4,8	30,5± 4,04	28,62± 4,76	30,5± 4,04
	Моносомия 21	1	–	0,2	–	5,5	–	25	–		
Полиплоидии	Триплоидия	57	1	10,2	0,8	7,58± 1,86	7,5	29,05± 5,12	25	29,63± 5,24	32± 6,22
	Гипертриплоидия	5	–	0,9	–	6,5± 0,79	–	27,4± 2,51	–		
	Тетраплоидия	13	2	2,3	1,6	6,54± 1,56	7± 2,12	31,92± 6,05	32± 4,24		
	Гипертетраплоидия	4	1	0,7	0,8	6,87± 2,66	5,5	33,75± 4,99	39		
	Полиплоидия+ анеуплоидия	2	–	0,4	–	6± 2,82	–	28,5± 2,12	–		
Сочетанные	Сочетанные моносомии и трисомии	–	1	–	0,8	–	5,5	–	42	27,25± 7,23	38,33± 3,21
	Сочетанные структурные перестройки и геномные мутации	4	2	0,7	1,6	5,12± 1,65	8± 0	27,25± 7,23	36,5± 0,71		
Структурные	Структурные перестройки	12	3	2,1	2,5	7± 1,72	5± 0,5	29,17± 4,15	31,33± 4,62	29,4± 3,94	31,33± 4,62
	С маркерными хромосомами	3	–	0,5	–	7,83± 1,61	–	30,33± 3,51	–		
Итого		558	121							30,82± 5,49	34,33± 5,57

15. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment / Kim J.W. [et al.] // BMC Med. Genet. — 2010. — Vol. 3 (11). — P. 153.
16. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan / Nagaishi M. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2004. — Vol. 30. — P. 237–241.
17. Cytogenetic analysis of early nonviable pregnancies after assisted reproduction treatment / Martinez M.C. [et al.] // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 93, N 1. — P. 289–292.
18. DNA methylation patterns of metaphase chromosomes in human preimplantation embryos / Pendina A.A. [et al.] // Cytogenetic and Genome Research. — 2011. — Vol. 132, N 1–2. — P. 1–7.
19. Genome-wide screening for risk loci of idiopathic recurrent miscarriage in a Han Chinese population: a pilot study / Wang L. [et al.] // Reprod. Sci. — 2010. — Vol. 6. — P. 578–584.
20. Hassold T.J. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions // Am. J. Hum. Genet. — 1980. — Vol. 32, N 5. — P. 723–730.
21. Hassold T., Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew // Curr. Opin. Pediatr. — 2009. — Vol. 21. — P. 703–708.
22. Influence of spermatogenic profile and meiotic abnormalities on reproductive outcome of infertile patients / Barri P.N. [et al.] // Reprod. Biomed. Online. — 2005. — Vol. 6. — P. 735–739.
23. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples / Miskovic S. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2012. — Vol. 161, N 2. — P. 182–186.
24. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian Development // Nature. — 2007. — Vol. 447, N 7143. — P. 425–432.
25. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion / Poland B.J. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 1977. — Vol. 127. — P. 685–691.
26. Selective karyotyping in recurrent miscarriage: are recommended guidelines adopted in daily clinical practice? / Boogaard E. [et al.] // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 8. — P. 1965–1970.
27. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis / Zini A. [et al.] // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23, N 12. — P. 2663–2668.
28. Spontaneous abortion rates after natural and assisted conception / Steer C. [et al.] // Br. Med. J. — 1989. — Vol. 299, N 6711. — P. 1317–1318.
29. The effects of age on the incidence of aneuploidy rates in spermatozoa of oligoasthenozoospermic patients and its relationship with ICSI outcome / Plastira K. [et al.] // Int. J. Androl. — 2007. — Vol. 30, N 2. — P. 65–72.
30. Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy // Cytogenet. Genome Res. — 2005. — Vol. 111 — P. 266–272.

A COMPARATIVE CYTOGENETIC ANALYSIS OF MISCARRIAGES FOLLOWING NATURAL CONCEPTION AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Chiryayeva O. G., Pendina A. A., Tikhonov A. V., Efimova O. A., Petrova L. I., Dudkina V. S., Sadik N. A., Galembo I. A., Kuznetzova T. V., Baranov V. S.

■ **Summary:** The present paper summarizes results of cytogenetic study of 679 chorionic samples from miscarriages following natural conception and assisted reproductive technologies. Frequency and spectrum of karyotype pathology and its correlation with maternal age and term of gestation are analyzed. The results are compared and discussed with relevant other studies.

■ **Key words:** miscarriage; karyotyping; chromosome and genomic mutations; assisted reproductive technologies.

■ Адреса авторов для переписки

Чиряева Ольга Гавриловна — врач-лаборант генетик, к. б. н., ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Пендина Анна Андреевна — врач-лаборант генетик, к. б. н., СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044 Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5; ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Тихонов Андрей Владимирович — студент, ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Ефимова Ольга Алексеевна — научный сотрудник, ФГБУ «НИИ АГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044 Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5; ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Chiryayeva Olga Gavrilovna — cytogeneticist, PhD. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.

Pendina Anna Andreevna — cytogeneticist, PhD. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.

Tikhonov Andrey Vladimirovich — student. Saint-Petersburg State University. 199034 Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.

Efimova Olga Alekseevna — researcher. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Saint-Petersburg State University. 199034 Saint-Petersburg, Universitetskaya nab. 7/9; Center for Medical Genetics, 194044 Saint-Petersburg, Tobolskaya, 5.

Петрова Любовь Ивановна — врач-лаборант генетик. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Дудкина Вера Святославовна — врач-лаборант генетик. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044 Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5; ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Садик Наталия Александровна — врач-лаборант генетик. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044 Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5; ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Галембо Илона Александровна — студент, ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Кузнецова Татьяна Владимировна — ведущий научный сотрудник, д. б. н. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044 Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5; ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Баранов Владислав Сергеевич — заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека, член-корр. РАМН, з. д. н., д. м. н., проф., ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Petrova Lubov Ivanovna — cytogeneticist. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.

Dudkina Vera Svyatoslavovna — cytogeneticist. Center for Medical Genetics, 194044 Saint-Petersburg, Tobolskaya, 5. D.O.Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3

Sadik Natalia Aleksandrovna — cytogeneticist. Center for Medical Genetics, 194044 Saint-Petersburg, Tobolskaya, 5. D.O.Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3

Galemba Iona Aleksandrovna — student. Saint-Petersburg State University. 199034 Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.

Kuznetzova Tatyana Vladimirovna — senior researcher (group leader), PhD. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Saint-Petersburg State University, 199034 Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9. Center for Medical Genetics. 194044 Saint-Petersburg, Tobolskaya, 5.

Baranov Vladislav Sergeevich — head of lab. for Prenatal Diagnosis, PhD, prof. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. Saint-Petersburg State University. 199034 Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.