



В.С. Баранов

Лаборатория пренатальной диагностики и врожденных заболеваний,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ, ПРАКТИЧЕСКИЕ И НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

■ Пренатальная диагностика (ПД), как сравнительно новое направление медицинской генетики, переживает период бурного расцвета. Методические проблемы ПД, связанные с отбором женщин групп высокого риска врожденной и наследственной патологии, комплексным обследованием плода с использованием неинвазивных (УЗИ) и инвазивных (цитогенетических, молекулярных, биохимических) методов исследования уже решены. Дальнейшее повышение эффективности ПД, ее научная и практическая значимость целиком зависят от уровня организации этой службы на местах и ее финансирования. Важную роль в развитии современной ПД в России сыграла лаборатория ПД НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

■ **Ключевые слова:** пренатальная диагностика, медицинская генетика, хромосомные и генные болезни

Пренатальная диагностика (ПД), как сравнительно новое направление медицинской генетики, возникла в 80-х годах XX века на стыке клинических дисциплин (акушерства, гинекологии, перинатологии) и фундаментальных наук (генетики, биохимии, патофизиологии, тератологии, эмбриологии) и, соответственно, включает в себя методы всех этих клинических и фундаментальных наук, с помощью которых проводится обследование плода. Естественно, что главным побудительным мотивом появления ПД явилась необходимость разработки эффективных мер профилактики наследственных болезней и врожденных пороков развития, то есть решение сугубо практических задач репродукции человека.

Вместе с тем нет сомнения, что только в условиях ПД ученые реально имеют возможность получить материал плода на любом сроке антенатального развития и использовать его не только для диагностики, но и для решения фундаментальных проблем эмбриологии человека.

Таким образом, есть все основания рассматривать ПД сегодня не только как набор методов, но и как науку, изучающую фундаментальные проблемы эмбриологии человека, практическим результатом которой является диагностика, профилактика, в недалеком будущем, и лечение наследственных и врожденных болезней человека.

Цель обзора — показать становление ПД в старейшем в нашей стране НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, обсудить ее современное состояние и перспективы развития, обратить внимание на тесную связь ПД с решением фундаментальных проблем биологии раннего развития человека.

Современное состояние пренатальной диагностики в Российской Федерации. Некоторые общие положения

Согласно официальной статистике, в Российской Федерации на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Больные с такими нарушениями занимают около 30% коек в детских стационарах. На их лечение государство вынуждено расходовать огромные средства.

Таким образом, профилактика наследственной и врожденной патологии имеет не только медицинское, но и большое социальное значение.

ПД принадлежит решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственных и врожденных болезней. Современная ПД обладает всем комплексом методов и клинических приемов, позволяющих эффективно

выявлять врожденные и наследственные пороки практически на любом сроке беременности. Алгоритмы и методы ПД в России хорошо разработаны и достаточно широко применяются в отношении II триместра беременности. Существующие клинические и лабораторные методы ПД оценки состояния плода, алгоритмы ПД генных и хромосомных болезней подробно рассмотрены в соответствующих обзорах, справочных руководствах и монографиях [1–5].

В ПД широко используются как непрямые, так и прямые методы обследования. Непрямые методы направлены на исследование самой беременной. Их цель заключается в отборе женщин групп высокого риска врожденной и наследственной патологии. Помимо медико-генетического консультирования, бактериологического и иммунологического анализа, они включают скрининг маркерных белков (альфа-фетопротеина, хориального гонадотропина, эстриола) в сыворотке крови беременных. Высокая себестоимость такого скрининга, его низкая эффективность (реальная выявляемость болезни Дауна около 2%), отсутствие унифицированных автоматизированных программ подсчета риска существенно сдерживают его широкое внедрение в практику ПД России. Серьезным препятствием на этом пути является и сравнительно слабая организация цитогенетической службы, не позволяющая проводить в полном объеме кариотипирование всех плодов групп высокого риска хромосомной патологии по результатам биохимического скрининга.

Среди прямых методов ПД важнейшая роль, безусловно, принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ). Его применение в адекватные сроки беременности позволяет выявить до 80% всех врожденных пороков развития, в том числе не только самых грубых, наличие которых позволяет врачу сразу рекомендовать прерывание беременности, но и многие отклонения в развитии внутренних органов (мозга, сердца, почек, скелета и пр.). Наличие в стране более 1000 УЗИ аппаратов в системе родовспомогательной службы и центров ПД, в том числе аппаратов УЗИ высокого разрешения, снабженных доплеровской приставкой и способных давать трехмерное изображение, позволяет рассматривать эту службу как наиболее продвинутый раздел ПД.

Существенных успехов достигла молекулярная диагностика генных болезней. В настоящее время в Федеральных медико-генетических центрах России доступны молекулярной (ДНК) диагностике свыше 30 различных наиболее тяжелых наследственных болезней.

Таким образом, на современном этапе в отечественных центрах ПД имеются все условия для эффективной ПД. Ее реальное состояние на местах и многочисленные трудности

обусловлены главным образом дефектами организации этой службы, выраженным дефицитом финансирования. Важное место в развитии современной ПД в России сыграла лаборатория ПД НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

Становление и современное состояние лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН

Лаборатория создана мае 1987 г. на базе ранее существовавшей в институте лаборатории генетики человека (рук. д-р биол. наук Г.Д. Головачев). Именно в этой лаборатории были сделаны первые попытки анализа плодного материала с целью верификации пола плода, начаты биохимические исследования маркерных сывороточных белков (альфа-фетопротеина) у беременных.

Первые годы становления лаборатории совпали по времени с началом крупномасштабных исследований в мире и в нашей стране по расшифровке генома человека.

Международная программа «Геном человека» явилась тем благоприятным научным фоном, на котором разворачивалась научно-практическая деятельность лаборатории пренатальной диагностики. Другой важной предпосылкой ее быстрого становления явились впечатляющие достижения клинических дисциплин, таких как акушерство и ультразвуковая диагностика. Программа «Геном человека» вооружила лабораторию универсальными методами молекулярной диагностики генных и хромосомных болезней. Благодаря достижениям акушерства и УЗИ-диагностики удалось быстро решить проблему получения плодного материала на любом сроке беременности.

С первых лет существования лаборатория активно включилась в Российский проект Программы «Геном человека». Уместно заметить, что в рамках данной программы в 1995 г. руководитель лаборатории был удостоен 1-й Премии имени академика А.А. Баева «За разработку научных основ и внедрение в клиническую практику методов генодиагностики наиболее распространенных социально значимых наследственных болезней». За работы по молекулярной генетике в области ПД ведущие сотрудники лаборатории д-р биол. наук Т.Э. Ивашенко и канд. биол. наук М.В. Асеев были награждены дипломами и памятными медалями Европейской Академии, а в феврале 2001 г. работа лаборатории «Механизмы детоксикации и гены «внешней среды» была удостоена Золотой медали и диплома 1-го Международного салона инноваций и инвестиций.

В 1989 г. на базе лаборатории был создан Федеральный Центр по пренатальной диагно-

стике муковисцидоза (кистозного фиброза) — самой частой наследственной болезни. С 1990 г. по настоящее время лаборатория выполняет функции Городского Центра пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней, а ее руководитель стал Главным специалистом города по медицинской генетике. С 1993 г. лаборатория обрела статус Федерального медико-генетического центра (одного из 4-х ФМГЦ России), а в 2003 г. вошла в организованный в институте Северо-Западный центр пренатальной диагностики и перинатальной медицины.

Лаборатория насчитывает 36 человек, включая заведующего (член-корреспондент РАМН, профессор В.С. Баранов), двух ведущих научных сотрудников, докторов биологических наук (Т.Э. Ивашенко — молекулярная биология и Т.В. Кузнецова — цитогенетика), 10 научных сотрудников, 10 врачей-лаборантов, 7 врачей, аспирантов и вспомогательный персонал.

В настоящее время лаборатория является ведущим в России и единственным в Северо-Западном регионе РФ центром по проблемам пренатальной диагностики. Здесь проводится диагностика всех сложных случаев хромосомных и 12 наиболее частых моногенных болезней. Кроме того, лаборатория является центром по обучению методам пренатальной диагностики. В ней постоянно работают и повышают квалификацию специалисты разных медико-генетических центров России и ближнего зарубежья. На рабочих местах уже прошли обучение свыше 100 врачей медико-генетических центров России.

Клинической группой лаборатории освоены и внедрены в практику весь набор инвазивных методов, позволяющий практически безопасно для матери и плода проводить в амбулаторных условиях забор плодного материала в I и II триместрах беременности. За 15 лет врачами клинической группы выполнено в общей сложности более 7000 инвазивных процедур (хорионбиопсий, плацентобиопсий и кордоцентезов). При этом риск осложнений после любых инвазивных вмешательств не превысил 0,7%.

С 1997 г. по инициативе сотрудников лаборатории в городе была внедрена широкомасштабная программа биохимического скрининга маркерных сывороточных белков (альфа-фетопротеина-АФП и хориального гонадотропина-ХГЧ) в целях отбора беременных групп высокого риска по рождению детей с дефектами нервной трубки (ДЗНТ) и с хромосомными болезнями (болезнь Дауна). В 2002 г. при непосредственном участии лаборатории была создана специальная компьютерная программа автоматического подсчета риска, которая существенно облегчила процедуру би-

охимического скрининга. Его основная часть в настоящее время передана в Городской консультативный (медико-генетический) центр Санкт-Петербурга.

В лаборатории разработаны и внедрены собственные эффективные, быстрые и экономичные методы пренатальной диагностики хромосомных болезней, которые сейчас широко используются во многих диагностических центрах России. Подробно с ними можно ознакомиться в соответствующих руководствах и методических рекомендациях [4–5]. Достаточно простые и эффективные методы получения хромосомных препаратов, оригинальные надежные методы дифференциальной окраски хромосом, дополненные высокоразрешающими методами молекулярной цитогенетики позволили за 15 лет (1987–2002 гг.) провести кариотипирование 5760 плодов у женщин групп высокого риска и предотвратить рождение 164 детей с тяжелыми хромосомными болезнями, в том числе около 100 с болезнью Дауна.

Здесь также разработаны вполне оригинальные методы молекулярной диагностики и впервые в стране осуществлена ПД таких частых моногенных болезней как муковисцидоз, миодистрофия Дюшенна, гемофилия А, фенилкетонурия, синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белла), миотонической дистрофии и др. Для исключения моногенных болезней за этот же период проведено 640 ПД, и 200 случаях был установлен неблагоприятный диагноз и беременности было рекомендовано прервать.

Таким образом, за 15 лет существования лаборатории, в общей сложности, проведено 6500 ПД и в 364 случаях выявлена тяжелая наследственная патология плода. Важно также подчеркнуть, что в результате ПД более 6000 женщин групп высокого риска смогли спокойно выносить беременность и родить здорового ребенка. Все эти результаты ПД лаборатории существенно превышают аналогичные цифровые показатели других лабораторий и центров РФ [6].

С 1995 г. в лаборатории проводятся исследования, заложившие фундамент новому направлению медицинской науки, — предиктивной (профилактической) медицине. Именно здесь было выдвинуто и научно обосновано представление о «генетическом паспорте», получившее свое дальнейшее развитие в виде «Генетической карты репродуктивного здоровья», имеющий непосредственное отношение к профилактике врожденных и наследственных болезней, к предупреждению частых осложнений и патологических состояний, возникающих при беременности. Мы вернемся к рассмотрению этой темы в заключительной части обзора.

Перспективы развития пренатальной диагностики

ПД сегодня не ограничивается перечисленными методами и подходами. Ее современные направления касаются дальнейшего повышения эффективности, перехода всей службы на более ранние стадии эмбрионального развития. Они включают: доимплантационную диагностику, скрининг хромосомной патологии в I триместре беременности, молекулярную диагностику хромосомных болезней, анализ эмбриональных клеток и ДНК в крови матери, профилактику путем генетического тестирования наследственной предрасположенности к патологии у плода и к осложнениям беременности у женщины. Кратко рассмотрим эти направления.

Доимплантационная ПД (ДПД) возможна только в условиях работы центров экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Объектом исследования могут быть полярные тельца и отдельные бластомеры дробящейся яйцеклетки. В настоящее время список наследственных болезней в ДПД насчитывает более 30 нозологий и включает все наиболее частые моногенные и хромосомные болезни [7]. К 2001 г. в мире было проведено около 2500 доимплантационных диагностик. После отсева больных эмбрионов и трансплантации в матку реципиентов оставшихся зародышей в 500 случаях родились здоровые дети. В России доимплантационная диагностика делает первые шаги и проводится лишь в нескольких центрах вспомогательных репродуктивных технологий Москвы и Санкт-Петербурга. Причем и в этих центрах она пока ограничена диагностикой пола плода (планирование семьи и X-сцепленные заболевания), а также исключением хромосомных болезней.

Сложность получения материала, необходимость в импортном оборудовании и реактивах, недостаток высококвалифицированных специалистов, хорошо поставленной службы ЭКО, низкая производительность в сочетании с высокой себестоимостью существенно сдерживают развитие ДПД. Не трудно предположить, что неопределенно долго не только в России, но и в мире ДПД сохранится как разовая, дорогостоящая процедура.

Значительно более перспективным для профилактики наследственных болезней представляется проведение массовой ПД после имплантации, точнее на 10–12 неделе беременности. Исследования ведущих центров ПД Великобритании позволили разработать такую эффективную схему диагностики хромосомных болезней в I триместре беременности [8]. Она включает комплексный анализ новых информативных УЗ маркеров (толщина ворот-

никового пространства более 2,5 мм и отсутствие назальных косточек) и анализ эмбриональных маркерных сывороточных белков беременной (β -субъединица ХГЧ, белка, ассоциированного с беременностью РАРР-А и ингибина). Выявляемость хромосомной патологии при этом достигает 94%. В настоящее время в лаборатории отрабатывается метод комплексной биохимической УЗ-диагностики в I триместре беременности.

Существенной новацией на пути массовой профилактики хромосомных болезней явилась разработка ПД с помощью ДНК-методов частых хромосомных aberrаций (трисомия 21 (болезнь Дауна), трисомия 13 (болезнь Патау), трисомия 18 (болезнь Эдвардса), моносомия X-хромосомы (болезнь Шерешевского–Тернера)). На их долю приходится почти 99% хромосомных болезней. Метод получил название флюоресцентной количественной ПЦР (Quantitative Fluorescent PCR — QF-PCR) [4]. Быстрота анализа (в среднем 24–27 часов), высокая эффективность (97,8%), отсутствие ложноположительных или ложноотрицательных результатов, огромная производительность (одновременное сканирование более 300 образцов) открывает большие перспективы перед этим методом. Важно, что тест отнюдь не подменяет рутинное цитогенетическое кариотипирование, но позволяет оперативно выявить плоды с хромосомной патологией. Поэтому его следует рассматривать как важное подспорье для кариотипирования, как новый эффективный скринирующий тест, который может быть с успехом применен для анализа образцов амниотической жидкости или хориона/плаценты у женщин групп высокого риска, сформированной после биохимического и ультразвукового скринингов.

В последние годы неоднократно делались попытки разработать методы ПД с использованием клеток плода, выделенных из крови матери. Интересным и многообещающим кажется предложенный недавно метод анализа внеклеточной ДНК плода в крови матери [9]. Однако, как признают многие специалисты, такая диагностика ненадежна и чревата серьезными ошибками. Поэтому на современном этапе эти методы могут быть использованы не столько для диагностики, сколько в целях формирования групп высокого риска по рождению ребенка с наследственными болезнями. К сожалению, высокая себестоимость является серьезным препятствием к их широкому практическому использованию.

Решающую роль в профилактике врожденных пороков, наследственных болезней и патологии беременности может сыграть генетическое предиктивное тестирование скрытого гетерозиготного носительства частых генных болезней и наследственной предрасположен-

ности к различным патологическим состояниям, осложняющим течение беременности. В этой связи нами была разработана и уже внедряется в практику Генетическая Карта Репродуктивного Здоровья (ГКРЗ) [1–2]. Один из возможных вариантов такой карты приведен на рисунке. Тестирование касается самой женщины и ее супруга. Составление ГКРЗ начинается с медико-генетического консультирования, при котором помимо генеалогического анализа, обсуждается прекоцепционная профилактика ВПР и наследственных болезней, проводится кариотипирование обоих родителей в целях идентификации сбалансированных хромосомных перестроек, которые могут быть причиной хромосомных болезней у потомства. Оба супруга тестируются в отношении возможного скрытого носительства наиболее частых мутаций, таких болезней, как муковисцидоз, адреногенитальный синдром, спинальная амиотрофия Верднига–Гоффмана, гемофилия А и В, феникетонурия и др. Важный раздел ГКРЗ касается тестирования полиморфных вариантов генов, ассоциированных с осложнениями, возникающими при беременности, например, привычное невынашивание, диабет, гестозы. Анализируется полиморфизм генов, ассоциированных с ДЗНТ, с нерасхождением хромосом в мейозе, определяющих чувствительность женщины к цитомегаловирусу, предрасположенность женщины к тромбофилии и варикозной болезни. Широкое внедрение ГКРЗ в медицинскую практику, дополнен-

ное рекомендациями врачей, может иметь решающее значение в профилактике различных осложнений беременности, в выработке оптимального алгоритма ПД.

Пренатальная диагностика как наука

Рассматривая ПД в плане эмбриологии (биологии развития) человека необходимо с сожалением констатировать, что до настоящего времени фундаментальные аспекты ПД практически целиком выпадали из поля зрения не только врачей и специалистов ПД, но и ученых в области эмбриологии и генетики развития.

Уместно напомнить, что на современном этапе развития ПД доступным для лабораторных исследований является материал зародыша человека практически на любой стадии развития. Это — отдельные бластомеры и целые доимплантационные зародыши, неиспользованные для трансплантации, ворсины хориона (плаценты), клетки амниотической жидкости и пуповинной крови плода. Кроме того, в случае неблагоприятного диагноза сам плод может быть подвергнут дополнительному изучению еще до прерывания беременности или сразу после искусственного аборта. Таким образом, ПД открывает недоступные ранее возможности для всестороннего изучения эмбриогенеза человека, контролирующих механизмов его раннего развития.

В настоящее время уже формируются и быстро набирают силу исследования по сле-

Год рождения:
Национальность:

Кариотип

Диагностика гетерозиготного носительства:

Муковисцидоз
Миодистрофия Дюшенна
Гемофилия А
Фенилкетонурия
Адреногенитальный синдром
Спинальная мышечная атрофия

Медико-генетическое консультирование супружеской пары

Сведения о супруге:

1. Кариотип
2. Тесты на гетерозиготное носительство мутаций наиболее частых моногенных болезней

Консультации генетика и акушера;
информация для врача и беременной;
выработка тактики ведения беременности;
практические рекомендации

Тестирование наследственной «предрасположенности»

Нерасхождение хромосом в мейозе: Bub-1; MTHFR; MTTR

Эндометриоз: GSTM1; NAT-2

Привычное невынашивание: GSTM1; GSTT1; GSTP1

Гестозы: GSTM1; GSTT1; GSTP1; GP-1; PON-1; PAI-1; ACE; MTHFR; eNOS

Варикозная болезнь: GP-IIIa; FV; MTHFR; APC

Прогноз фетоплацентарной недостаточности: MTHFR; MTTR

Дефекты нервной трубки: MTHFR; MTTR

Остеопороз: VDR 3; COL1A1; CALCR

Диабет I: HLA DR и DQ (DR3 и DR4); Mic-A; VDR-3

Чувствительность к цитомегаловирусной инфекции: Cmv1

Устойчивость к ВИЧ инфекции: 32delCCR5

Определение Rh-принадлежности плода

Рис. Вариант «генетической карты репродуктивного здоровья»

дующим основным научным направлениям ПД: цитогенетика эмбрионального развития человека; тестирование генов раннего эмбриогенеза; стволовые клетки в крови плода и эмбриональные стволовые клетки; клеточная и генная терапия плода.

Современная ПД открывает широкое возможности для пересмотра и уточнения данных о роли хромосомных aberrаций в патологии эмбрионального развития человека путем прижизненного исследования зародыша с хромосомными болезнями. Установление кариотипа плода до прерывания беременности позволяет не только провести дополнительное углубленное изучение плода с помощью современных высокоразрешающих методов УЗИ, но получить свежий абортный материал, который может быть подвергнут тщательному комплексному анализу молекулярными, молекулярно-цитогенетическими, патоморфологическими и другими методами исследования.

Таким образом, ПД сделала возможной исследования по цитогенетике эмбрионального развития человека на качественно новом уровне, создала условия для пересмотра существующих данных о роли индивидуальных хромосом в патологии раннего развития человека.

В последнее время появились новые методы для выявления функционально активных районов хромосом непосредственно на цитологических препаратах [10]. Использование специальных методов (ник-трансляция, иммуоферментный анализ) позволяет эффективно изучать функциональную активность хромосом на разных стадиях эмбриогенеза. Используя такой подход, можно дискриминировать функционально активные районы хромосом, сравнивать по функциональной активности гомологичные хромосомы в разных тканях и на разных стадиях эмбриогенеза человека.

Следствием расшифровки генома человека явилась идентификация многих тысяч новых генов, из которых особый интерес представляют гены-регуляторы, функция которых заключается в последовательной активации многих других генов, определяющих процессы дифференцировки и раннего органогенеза. Не исключено, что мутации таких генов лежат в основе 75% всех аномалий развития человека, этиология которых до сих пор оставалась невыясненной. Поиск и тестирование мутаций в таких генах может существенно улучшить диагностику ВПР на генном уровне и откроет новые возможности для их активной профилактики.

По мере выяснения контролирующих механизмов раннего эмбриогенеза человека все более реальной становится клеточная и генная терапия (ГТ) плода. В этом направлении уже достигнуты определенные успехи. В частности, путем внутриутробного переливания крови пло-

ду удается спасти новорожденного от гемолитической болезни, развивающейся вследствие Rh-конфликта между матерью и плодом. Не менее удивительным представляется лечение бесплодия путем инъекции в неполноценные яйцеклетки, микрообъемов ооциты с находящимися в них митохондриями из ооцитов заведомо здоровой плодотворной женщины.

На уровне экспериментов пока остается коррекция многих наследственных дефектов обмена печени, кроветворения и системы свертывания крови путем введения через пуповинную вену взвеси клеток печени от здорового плода. Реально предполагать, что создание таких искусственных химер может предотвратить развитие основного заболевания.

Стволовые клетки пуповинной крови представляют большой научный и практический интерес и уже находят широкое применение при лечении детей больных острыми лейкозами и другими тяжелыми заболеваниями крови.

Еще более заманчивые перспективы сулят эмбриональные стволовые клетки из доимплантационных зародышей человека. Имея неограниченные потенции дифференцировки, такие клетки могут быть использованы для получения любых тканей, необходимых для заместительной терапии [11].

Не менее перспективной представляется и генная терапия плода. Считается, что генетическую коррекцию наследственных дефектов следует начинать еще внутриутробно, то есть задолго до первых клинических проявлений заболевания. Наши эксперименты свидетельствуют о том, что генетические конструкции, введенные в кровь, либо непосредственно в амниотическую полость беременной мыши, быстро достигают тканей плода и там экспрессируются.

Разработка всех этих направлений уже активно проводится во многих зарубежных научных центрах и лабораториях. Некоторые из них начаты и в лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

Подводя итоги, следует отметить, что ПД, как сравнительно новое направление медицинской генетики, переживает период бурного расцвета. Методические проблемы ПД, связанные с отбором женщин групп высокого риска врожденной и наследственной патологии, комплексным обследованием плода с использованием неинвазивных (УЗИ) и инвазивных (цитогенетических, молекулярных, биохимических) методов исследования уже решены. Дальнейшее повышение эффективности ПД, ее научная и практическая значимость целиком зависит от уровня организации этой службы на местах и ее финансирования. Важную роль в развитии современной ПД в России сыграла лаборатория ПД НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

Литература

1. Баранов В.С. // Вестн. РАМН.— 2000.— № 10.— С. 27–37.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. // Мед. Акад. Журнал.— 2001.— Т. 1, № 3.— С. 33–44.
3. Баранов В.С. // Вестн. РАМН.— 2003.— № 10.— С. 8–13.
4. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Вахарловский В.Г. и др. Пренатальная диагностика в акушерстве. Современное состояние, методы, перспективы // Методическое пособие — СПб.: Издательство «Н-Л», 2002.— 63 с.
5. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э., Кашеева Т.К. Основы пренатальной диагностики.— М., 2002.— С. 122–152.
6. Медведев М.Е., Юдина Е.В. Основы пренатальной диагностики // 2002.— С. 41–88.
7. Verlinsky Y., Kuliev A. An atlas of preimplantation genetic diagnosis // The Parthenon Publ. Group.— 2000.— 174 p.
8. Cuckle H. // Lancet.— 2001.— Vol. 358.— P. 1658–1659.
9. Bianchi D.W., Simpson J.L., Jackson L.G. et al. // Prenat. Diagn.— 2002.— Vol. 22.— P. 609–615.
10. Пендина А.А., Кузнецова Т.В., Логинова Ю.А., Баранов В.С. // Цитология.— 2001.— Т. 43, № 8.— С. 772–776.
11. Крылова Т.А., Зенин В.В., Мусорина Н.С. и др. // Цитология.— 2003.— Т. 45.— С. 1172–1178.

CERTAIN HISTORICAL, PRACTICAL AND SCIENTIFIC ASPECTS OF PRENATAL DIAGNOSTICS IN ST. PETERSBURG

Baranov V.S.