

УДК 575.224-23

СПЕКТР И ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ ПЛОДА ПРИ РЕГРЕССИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ЗАФИКСИРОВАННЫЕ В 2009-2013 ГОДАХ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2015 Ю.А. Живалина¹, Л.С. Тупицына¹, В.В. Михальчук², Т.С. Гартунг², В.В. Худякова²

¹Тюменский государственный университет

²Перинатальный центр, г. Тюмень

Статья поступила в редакцию 11.11.2015

В работе проанализирована информация Центра планирования семьи и репродукции Тюменского областного отделения медико-генетического консультирования. Это позволило выявить спектр хромосомных патологий при диагнозе «регресс беременности» в период с 2009 по 2013 гг. Определены частоты обнаруженных при цитогенетическом анализе хромосомных aberrаций, а также выполнен сравнительный анализ полученных данных с аналогичными, полученными ранее в период с 1998 по 2004 гг. Определены средние частоты хромосомных нарушений на рубеже второго и третьего тысячелетий, которые могут быть использованы в качестве базисных для дальнейших исследований в плане генетического мониторинга популяции людей на юге Тюменской области.

Ключевые слова: хромосомные aberrации, кариотипирование, неразвившаяся беременность, генетический мониторинг, Тюменская область

Современные цитогенетические способы диагностики позволяют установить причину бесплодия, невынашивания беременности; прогнозировать повторный риск возникновения регрессирующей беременности, а также вероятность рождения в обследуемой семье детей с хромосомной патологией. Анализ кариотипа в случае замершей беременности и систематизация данных о хромосомных патологиях позволяет выявить спектр хромосомных патологий в абортивном материале и установить частоту цитогенетических нарушений. Такая информационная база может служить основой для осуществления генетического мониторинга.

Цель работы: впервые проанализировать генетический мониторинг женщин, проживающих на юге Тюменской области, для периода 2009-2013 гг. и определить усредненные частоты цитогенетических нарушений при регрессе беременности на рубеже второго и третьего тысячелетий.

Методика выполнения работы. Работа выполнена на базе отделения медико-генетического консультирования Тюменского областного Центра планирования семьи и репродукции.

Живалина Юлия Александровна, магистр. E-mail: uliya-jivalina@yandex.ru

Тупицына Людмила Сергеевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии и генетики. E-mail: tulase@yandex.ru

Михальчук Валентина Владимировна, главный внештатный специалист по медицинской генетике Департамента здравоохранения Тюменской области
Гартунг Татьяна Сергеевна, врач-лаборант-генетик
Худякова Вера Владимировна, биолог

Для достижения поставленных задач были проанализированы архивные документы данного центра. Цитогенетический анализ был осуществлен при использовании стандартных методик. Абортивный материал (ворсины хориона) помещали в культуральную среду и использовали его для приготовления цитогенетических препаратов методом кратковременного (24 часа) культивирования. Для окрашивания использовали дифференциальное окрашивание G-метод, рутинную окраску по Романовскому-Гимзе, Q- и C-окрашивание – по специальным показаниям. Анализ хромосомных препаратов проводили с использованием компьютерных систем анализа хромосом «Генетискан», «Кариовидеотест». Система содержит следующее стандартное оборудование: оптический микроскоп Axiolab (Zeiss); малогабаритную TV - камеру axio cam hrc epson photo 890; источник бесперебойного питания; устройство оцифровки изображений (фреймграббер); высокопроизводительный персональный компьютер; принтер. С помощью программно-алгоритмической части осуществляли ввод и хранение в базе данных редких числовых и структурных нарушений кариотипа, а также ведение журнала регистрации результатов хромосомных анализов всех пациентов, обследовавшихся в лаборатории. Статистическую обработку данных выполнили на основе стандартных биометрических методов.

Результаты и обсуждение. Проанализирован возраст женщин с диагнозом «регресс беременности». Из табл. 1 видно, что регресс беременности может произойти у женщин в возрасте

от 18 лет до 44 лет, но женщин в возрасте более 26 лет в 2 раза больше в группе с регрессом, чем в группе с нормально протекающей беременностью. Чаще анализируемое событие осуществляется на ранних сроках гестации. Регрессирует беременность в 90% случаев, зафиксированных

от 5 до 10 недели. Доля нормальных и аномальных кариотипов в абортном материале примерно одинаковая (табл. 2). В соответствующих возрастных группах женщин (табл. 3) частота аномальных и нормальных кариотипов одинакова.

Таблица 1. Распределение женщин по возрасту

Территория	Число	Возраст, лет						
		14-17	18-21	22-25	26-29	30-33	34-37	38 и >
при регрессе беременности								
юг области	766	0	5,5	22,7	31,9	19,9	13,1	6,8
без регресса беременности [1]								
юг области	11 676	4,5	32,4	29,2	17,7	9,8	4,9	1,6
север области	5976	2,9	23,8	29,5	20,9	13,3	7,0	2,7
Анапа, Каушаны, Тугулым	3156	3,8	32,0	28,9	17,9	9,6	5,8	1,9

Таблица 2. Частота нормальных и аномальных кариотипов при замершей беременности

Сроки беременности (недели)	Аномальный кариотип		Нормальный кариотип	
	число	частота (%)	число	частота (%)
1-4	4	1,02	4	1,42
5-7	204	52,17	151	53,74
8-10	155	39,64	91	32,38
11-13	26	6,65	33	11,74
14-15	2	0,51	2	0,71

Таблица 3. Частота нормальных и аномальных кариотипов при замершей беременности

	Возрастные группы женщин					
	18-21	22-25	26-29	30-33	34-37	38 и >
аномальный кариотип, число	22	95	151	75	63	31
частота, %	5,03	21,74	34,55	17,16	14,42	7,09
нормальный кариотип, число	20	79	94	77	38	21
частота, %	6,08	24,01	28,57	23,40	11,55	6,38

В период с 2009-2013 гг. в цитогенетической лаборатории отделения медико-генетического консультирования Тюменского областного Центра планирования семьи и репродукции был проведен кариотипический анализ 1028 абортусов, полученных при регрессирующей беременности. В результате анализа абортного материала было выявлено 465 аномальных кариотипов, среди которых была получена

следующая картина распределения хромосомных нарушений: моносомия - 16,8%, мозаицизм - 15,1%, и полиплоидия - 25,4%. Абсолютная частота хромосомных изменений разного типа представлена в табл. 4: с наибольшей частотой встречается гетероплоидия, на долю структурных перестроек приходится менее 1% случаев нарушений.

Таблица 4. Абсолютная частота хромосомных изменений разного типа (%)

Гетероплоидия	Мозаицизм	Полиплоидия	Структурные нарушения
26,17±1,37	6,81±0,62	11,48±0,99	0,10±0,10
среди абортусов с набором хромосом XY			
11,77±1,01	3,40±0,57	5,93±0,71	0,10±0,10
среди абортусов с набором хромосом XX			
14,40±1,10	3,40±0,57	5,54±0,71	0,00 ±0,10

На рис. 1 представлена динамика частоты хромосомных нарушений в период 2009-2013 гг., которая колеблется от 36,5% до 54,3%, в среднем составляя 45,2%.

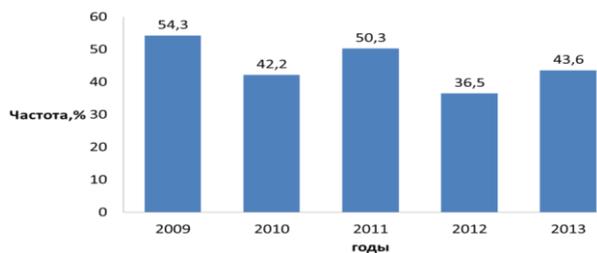


Рис. 1. Динамика частоты хромосомных нарушений в период 2009-2013 гг.

Все выявленные цитогенетические аномалии разделили на несколько групп и учли долю этих групп в общем спектре нарушений. Частота

трисомии по отдельным хромосомам колеблется от 1,1% до 6% (табл. 5). Самая высокая частота такого типа нарушений выявлена для 16 хромосомы. Частота трисомии по каждой хромосоме в период 2009-2013 гг. представлена на рис. 2. Частота моносомии в исследуемый период составила 16,8% от всех аномальных кариотипов (табл. 6). Моносомия X хромосомы занимает 14,6% от всей выявленной моносомии, если включить мозаичные формы с данной моносомией, то она возрастет до 19%. В результате анализа частоты полиплоидов установлено, что триплоидия (22%) встречается с существенно большей частотой, чем тетраплоидия (3,5%). Формы 69XXX и 69XXY встречаются примерно с одинаковой частотой. Суммарная частота полиплоидных кариотипов равна 25,4% (табл. 7).

Таблица 5. Частота трисомий, в %

Номер дополнительной хромосомы или группы	n	Частота	Номер дополнительной хромосомы	n	Частота
+1...+4	14	1,36±0,36	+13	17	1,65±0,40
+6...+12	7	0,68±0,26	+16	64	6,23±0,75
+14...+20	9	0,88±0,29	+18	13	1,26±0,35
C	24	2,33±0,47	+21	16	1,56±0,39
D	9	0,88±0,29	+22	13	1,26±0,35
E	1	0,10±0,10	Общая частота	18,19±1,20	



Рис. 2. Относительная частота трисомии (%) по отдельным хромосомам

Таблица 6. Частота моносомии, %

Кариотип	n	Частота
45,X	68	14,62±1,64
45,X,+18	1	0,22±0,22
45,X-18	1	0,22±0,22
45,XY-18	1	0,22±0,22
45,X,Y-3	1	0,22±0,22
45,XY,-8	1	0,22±0,22
45,X,-19	2	0,43±0,30
45,XY,-C	3	0,65±0,37

Таблица 7. Частота полиплоидии (%) при регрессе беременности

Кариотип	n	Частота
69,XXX	45	9,68±1,37
69,XXY	57	12,26±1,52
92,XXXX	12	2,58±0,74
92,XXXU	3	0,65±0,37
92,XXYY	1	0,22±0,22
Всего	118	25,38±2,02

Как уже было отмечено, мозаицизм зарегистрирован в 15% случаев от числа аномальных абортусов. При этом нормальный кариотип чаще (12,7%) сочетается с моносомным, трисомным и триплоидным (табл. 8). На долю остальных мозаичных вариантов приходится только 2,5%. Частота структурных изменений не превышает 1%. Был зафиксирован только один случай данных изменений – 46,XY, der (21;21)+21.

Картина, выявленная в нашей работе, в целом согласуется с таковой, представленной другими исследователями [2-4], как в Тюменской области, так и за ее пределами. Самым частым видом нарушений является гетероплоидия, преобладает трисомия по 16 хромосоме и моносомия X-хромосоме.

Таблица 8. Частота мозаицизма (%) в клетках абортусов при регрессе беременности

Кариотип	Моносомный / Нормальный	Трисомный / Нормальный	Триплоидный / Нормальный	Тетраплоидный / Нормальный	Триплоидный / Трисомный
количество	26	16	17	2	1
частота	5,59±1,07	3,44±0,85	3,66±0,87	0,43±0,30	0,22±0,22
кариотип	моносомный/ моносомный	тетраплоидный/ триплоидный	тетраплоидный/трисомный/ Нормальный	гетероплоидный/ трисомный/ нормальный	тетраплоидный/трисомный
количество	1	2	3	1	1
частота	0,22±0,22	0,43±0,30	0,65±0,37	0,22±0,22	0,22±0,22

Частоты цитогенетических нарушений, выявленных в период с 2009 по 2013 гг. на юге Тюменской области, сравнили с соответствующими данными в предшествующий период (1998-2004 гг.) времени [5]. Эти частоты оказались равными в названные временные интервалы. Например, доля мозаиков 45,X/46,XX равна 4 % в каждый из указанных периодов; на каждый из мозаичных вариантов 47,XY,+2/46,XY, 47,XY,+4/46,XY, 47,XY,+13/46,XY, 47,XY,+21/46,XY

приходится 0,22%, в 2 раза чаще встречалась форма 47,XY,+21/46,XY. В каждый из указанных периодов суммарная частота мозаичных форм нарушений составила 7%. Равенство частот цитогенетических нарушений в анализируемые периоды времени позволило рассчитать усредненные частоты различных типов хромосомных нарушений на рубеже двух тысячелетий (табл. 9-11).

Таблица 9. Частота трисомии на рубеже XX-XXI века (1998-2013 гг.)

Номер дополнительной хромосомы или группы хромосом	n	Частота	Номер дополнительной хромосомы	n	Частота
+1...+4	21	2,27±0,49	+13	31	3,35±0,59
+6...+12	13	1,40±0,39	+16	69	7,45±0,86
+14...+20	15	1,62±0,42	+18	18	1,94±0,45
C	30	3,24±0,34	+21	26	2,81±0,54
D	11	1,19±0,13	+22	17	1,83±0,44

Таблица 10. Частота моносомии (n, частота, %) по X хромосоме (с учетом мозаичных форм)

Временной период, гг.	45,X	45, и гетероплоидия по другим хромосом	Мозаики	Всего
1998-2004	36 7,8	0 0,0	22 4,8	58 12,6
2009-2013	68 6,6	9 0,9	21 2,0	98 9,5
В среднем	104 7,0	9 0,6	43 2,9	156 10,5±0,79

Таблица 11. Частота полиплоидии (n, частота, %) с учетом мозаичных форм)

Форма полиплоида	Временной период, гг.		В среднем
	1998-2004	2009-2013	
	1998-2004	2009-2013	1998-2013
92 XXXY	4 0,9	1 0,1	5 0,3
69 XXY	18 3,9	57 5,5	75 5,0
69 XYU	7 1,5	0 0,0	7 0,5
69 XXX	18 3,9	45 4,4	63 4,2
92 XXXX	4 0,9	12 1,2	16 1,1
92 XXXY	0 0,0	3 0,3	3 0,2
мозаики	16 3,5	25 2,4	41 2,6
В среднем	67 14,5	143 13,9	210 14,1±0,90

Выводы: выявлены частоты цитогенетических нарушений у абортусов в случае замершей беременности в период 2009-2013 гг. и выполнено сравнение с таковыми в 1998-2004 гг. Эти частоты можно рассматривать в качестве базисных для дальнейшего временного и пространственного генетического мониторинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Тулицына, Л.С.* Эколого-генетический мониторинг в Тюменской области: монография. – Тюмень: Изд-во ТюмГУ, 2008. 200 с.
2. *Чиряева, О.Г.* Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности / *О.Г. Чиряева, Л.И. Петрова, Н.А. Садик* и др. // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. № 1. С. 35-45.
3. *Башмакова, Н.В.* Цитогенетические нарушения у эмбриона при неразвивающейся беременности / *Н.В. Башмакова, Т.Б. Третьякова, Н.С. Демченко* // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 4. С. 18-21.
4. *Гаврилова, О.Е.* Структура хромосомных нарушений в клетках спонтанных абортусов человека / *О.Е. Гаврилова, О.О. Любимова, А.Ф. Сахбиева* // Проблемы демографии, медицины и здоровья населения России: история и современность: сборник мат-лов II Междунар. научно-практ. конф. – Пенза: РИОПГСХА, 2006. С. 62-64.
5. *Михальчук, В.В.* Спектр и частота хромосомных нарушений у людей, проживающих в Тюменской области, с диагнозом «регресс беременности» / *В.В. Михальчук, И.Н. Рыкованова, Л.С. Тулицына* // Вестник Тюменского государственного университета. 2006. № 5. С. 122-126.

RANGE AND FREQUENCY OF FETUS CHROMOSOMAL VIOLATIONS AT PREGNANCY REGRESSION, RECORDED IN 2009-2013 AT WOMEN, LIVING IN THE SOUTH OF TYUMEN OBLAST

© 2015 Yu.A. Zhivalina¹, L.S. Tupitsyna¹, V.V. Mikhailchuk², T.S. Gartung², V.V. Khudyakova²

¹Tyumen State University

²Perinatal Center, Tyumen

In work information from Center for Family Planning and Reproduction of Tyumen regional office of medical-genetic consultation is analyzed. It allowed to reveal a range of chromosomal pathologies at the diagnosis "pregnancy regress" during the period from 2009 to 2013. Frequencies of chromosomal aberrations found in the cytogenetic analysis are determined, and also the comparative analysis of the obtained data with similar, received earlier during the period from 1998 to 2004 is made. Average frequencies of chromosomal violations at a turn of the second and third millennia which can be used as basic for further researches in respect of genetic monitoring for population in the south of Tyumen oblast are determined.

Key words: *chromosomal aberrations, karyotyping, undeveloped pregnancy, genetic monitoring, Tyumen oblast*

Yuliya Zhivalina, Master. E-mail: uliya-jivalina@yandex.ru

Lyudmila Tupitsyna, Candidate of Biology, Associate Professor at the Ecology and Genetics Department. E-mail: tulase@yandex.ru

Valentina Mikhailchuk, Chief Non-staff Specialist in Medical Genetics at the Yealth Department of Tyumen Oblast

Tatiana Gartung, Laboratory Doctor Geneticist

Vera Khydyakova, Biologist