

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СПЕКТР ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ СРЕДИ СПОНТАННЫХ И ИНДУЦИРОВАННЫХ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ:

## 2020 НЕРАЗВИВАЮЩИХСЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И 1572 МЕДИЦИНСКИХ АБОРТА

<http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.55.8-19>



### Н.П. ВЕРОПОТВЕЛЯН

д. мед. н., генеральный директор  
КП «Межобластной центр  
медицинской генетики  
и пренатальной диагностики  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0003-3962-987X

### Ю.С. ПОГУЛЯЙ

биолог отдела молекулярной  
генетики лаборатории медико-  
генетических исследований  
КП «МЦМГ и ПД  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0002-9675-520X

### Е.С. САВАРОВСКАЯ

врач лаборант-генетик отдела  
пренатальной цитогенетики  
КП «МЦМГ и ПД  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0001-9095-3216

### Контакты:

Саваровская Елена Станиславовна  
КП «МЦМГ и ПД  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»  
50000, Кривой Рог,  
пл. Освобождения За  
Тел.: +38 (067) 142 72 26  
email: karyotype11@gmail.com

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной репродуктологии и перинатологии является невынашивание беременности. По данным МОЗ Украины, его частота составляет 15–23%, и особое место в структуре невынашивания занимают ранние репродуктивные потери [1]. Около 65% от всех зачатий и 10% от всех клинически зарегистрированных беременностей заканчиваются потерей эмбриона/плода [2–4].

Многочисленные исследования различных лет показывают, что от 50 до 65% диагностированных беременностей, спонтанно прекращающих развитие в I триместре, обусловлены хромосомными аномалиями (ХА) [5–13]. С 1960-х годов, когда стали кариотипировать спонтанные аборты (СА), применялся долгосрочный метод культивирования всех элементов плодного яйца. С 1990-х годов стали применять кратковременный метод культивирования хориальных ворсин [14], причем нами с 1997 г. применялся прямой метод, исходя из высокой митотической активности клеток цитотрофобласта [15].

На протяжении нескольких десятилетий методики кариотипирования неразвивающихся (замерших) беременностей (НБ) совершенствовались и модифицировались, и только в начале 2000 гг. J. Menasha et al. в исследовании 1203 образцов НБ продемонстрировали, что кариотипирование ворсин хориона дает возможность выявить больше ХА, особенно более широкий спектр аутосомных трисомий [8].

В настоящее время появилась возможность использовать современные методы определения хромосомного набора с более высоким разрешением, такие как сравнительная геномная гибридизация (comparative genomic hybridization, CGH), микроматричная сравнительная геномная гибридизация (array CGH) и секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), которые, по предварительным оценкам, могут дополнительно выявлять от 3,8 до 13% аномалий, прежде всего субмикроскопические делеции и дупликации [13]. Довольно распространенным также является использование метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FiSH) для кариотипирования

замерших беременностей. Преимуществом данного метода, как и CGH, помимо быстроты получения результатов, является возможность его применения после медикаментозного аборта (подавляющего пролиферативную активность трофобласта, что отрицательно влияет на возможность получения результата при стандартном кариотипировании). Однако полноцветный метод FiSH на 24 хромосомы не нашел широкого практического применения, и в большинстве лабораторий для этих исследований используется ограниченное количество зондов, что не позволяет выявить редкие аутосомные трисомии, а также структурные ХА.

Еще одним методом, применяемым для кариотипирования замерших беременностей, является метод количественной флуоресцентной ПЦР (quantitative fluorescence-polymerase chain reaction, QF-PCR), преимуществом которого перед методом FiSH является автоматизация процесса и возможность определения контаминации материнскими клетками. Однако к недостаткам можно отнести ограниченный спектр маркеров (как правило, 13, 18, 21, X и Y хромосомы, что более приемлемо для задач пренатальной диагностики, поскольку перекрывает 98% анеуплоидий), а также необходимость использования дорогостоящего генетического анализатора [11, 16]. Недорогим и быстрым методом хромосомного анализа также является мультиплексная лиганд-зависимая амплификация (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA). Однако некоторые аномалии, такие как полиплоидия и сбалансированные ХА, остаются не обнаруженными при использовании методов CGH, array CGH и MLPA (последний также не позволяет определить мозаицизм); QF-PCR может обнаруживать полиплоидию, но частота выявления ХА сильно коррелирует с применяемыми маркерами [17]. К тому же, при использовании всех перечисленных молекулярно-генетических методов возможны ложноположительные результаты, включая отсутствие необходимого ДНК продукта.

В связи с этим, учитывая высокую стоимость данных исследований, стандартное кариотипирование НБ/СА остается наиболее доступным, рутинным и довольно информативным

методом, оцінюваним многими дослідниками як золотий стандарт.

Однако вышеописанные методы (CGH, array CGH, NGS, FISH, QF-PCR, MLPA) могут применяться как вспомогательные для оптимизации результативности стандартного кариотипирования [18].

Результаты кариотипирования НБ служат основой для выяснения причин ранних репродуктивных потерь, а также дают возможность оценить риски потери последующих беременностей. Но для более точных оценок и более широкого видения всей структуры данного явления необходимы большие объемы исследуемых выборок со стандартизированными критериями отбора и диагностики, что требует многолетнего труда. В связи с этим в мире после 2000-х годов опубликованы результаты всего около 10 исследований кариотипа НБ, в которых выборка превышала 500 образцов.

Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики (г. Кривой Рог) проводил такие исследования в Украине с 1997 г. Их результаты публиковались до 2017 г. (от 125 до 1808 образцов НБ) [15, 19, 20]; также в 2018–2019 гг. были опубликованы результаты еще двух исследований (Л. Пилип, 2018; И. Ткач, 2019) с выборками 1000 и 760 образцов соответственно [13, 21]. Однако во всех этих исследованиях отсутствовали группы сравнения по изучению частоты и спектра ХА среди развивающихся беременностей, прерванных в I триместре с помощью медицинского аборта (МА).

**Целью** нашего исследования было оценить распространенность и структуру ХА среди спонтанных и индуцированных репродуктивных потерь в I триместре беременности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1997 по 2019 гг. проведено кариотипирование продуктов концепции при замерших беременностях ( $n = 2020$ ) в сроках 5–13 нед., полученных от женщин из 7 областей Юго-Восточного и Центрального регионов Украины (Днепропетровская, Кировоградская, Запорожская, Черкаска, Херсонская, Николаевская, Одесская области) и МА ( $n = 1572$ ), выполненных в I триместре беременности.

В рамках исследования было зарегистрировано 2146 образцов материала НБ: 2100 (97,8%) из них было получено при инструментальной ревизии полости матки, 24 (1,1%) после медикаментозного аборта (индуцированного приемом мифепристона, мизопростол) и 22 (1,02%) – в результате спонтанной экспульсии плодного яйца. В 1356 (63,2%) случаях материал продукта концепции был получен в специализированном стационаре нашего центра, в 251 (11,6%) случаях доставлен из гинекологических отделений других лечебно-профилактических учреждений г. Кривой Рог и в 539 (25,2%) случаях привезен из других населенных пунктов Днепропетровской области и соседних областей (расстояние от 70 до 300 км).

Абсолютное большинство образцов НБ – 1858 (86,6%) – доставлялось в лабораторию в натуральном виде в ближайшие 1–2 ч после получения материала, 248 (11,5%) образцов в растворе Хенкса и 40 (1,86%) в изотоническом растворе 0,9% NaCl были привезены из отдаленных лечеб-

но-профилактических учреждений; материал МА был доставлен в лабораторию в первые часы после выполнения этой операции.

Всем беременным проводилось комбинированное трансабдоминальное/трансвагинальное УЗИ для определения сроков гибели плода, а в случае искусственного аборта – срока развивающейся беременности (УЗИ проводилось на УЗ системах высокого и экспертного класса: Voluson E8, Voluson 730-Pro GE (США, Австрия), HD-11XE и HDI – 3000 Philips (США), X-8 Medison (Корея)). Информация о наличии/отсутствии эмбриона в продукте концепции замершей беременности получена в 1824 случаях (90,3%).

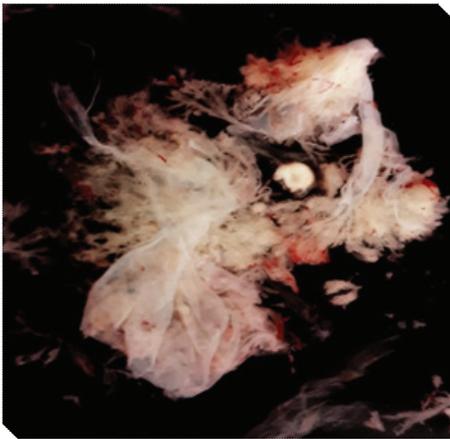
Предварительную оценку материала продуктов концепции НБ оценивали с помощью бинокулярной лупы, макросъемка выполнялась фотоаппаратом Canon EOS 500D (Япония), объектив Ultrasonic EFS-60mm, 1:2,8 USM (рис. 1 А–В). При отборе материала в лаборатории удалялись сгустки крови, ворсины отделяли от децидуальной ткани и промывали раствором Хенкса, что способствовало снижению вероятности контаминации материнскими клетками. Затем с помощью лупы и стереомикроскопа проводили макроскопическую оценку отобранных ворсин. Описывали длину, разветвленность, васкуляризацию, а также наличие патоморфологических изменений: отечности, гидатидных выростов (количества, формы, размеров, содержимого), аутолиза и мацерации. Наиболее пригодными для кариотипирования считались короткие и длинные разветвленные васкуляризованные ворсины (с кровеносными сосудами), обильно покрытые клетками синцитиотрофобласта (рис. 2 А–В). Приемлемыми для исследования считали также отечные и склерозированные ворсины, с гидатидомольным перерождением, и мацерированные ворсины, частично подвергшиеся аутолизу (рис. 3 А–Д). Непригодными для исследований считали образцы, доставленные в растворе формалина, спирта, замороженные ворсины, сильно поврежденные ворсины, обрывки ворсин без клеток синцитиотрофобласта, а также децидуальную и соединительную ткань (рис. 4 А, Б).

Согласно методике, около 30 мг ворсин на 3 мл раствора Хенкса с колхицином (1 мкг/мл) и этидием бромистым (10 мкг/мл) выдерживали в термостате в течение 40 минут при 37 °С. При этой же температуре в течение 40 минут проводили гипотонизацию в 1% растворе двухводного цитрата натрия, а затем фиксацию материала раствором карбинола и ледяной уксусной кислотой. Мацерация ворсин трофобласта достигалась после добавления 60% раствора ледяной уксусной кислоты с последующим нанесением суспензии на предметные стекла, которые окрашивались методом GTG (дифференциального окрашивания хромосом с использованием трипсина) красителем Гимза. Хромосомные препараты анализировали с помощью исследовательских микроскопов Axioimager A1 Zeiss, Aristoplan Leitz (Германия), Olympus BX41 (Япония) и компьютерной программы «Видеотест Карио 3.1».

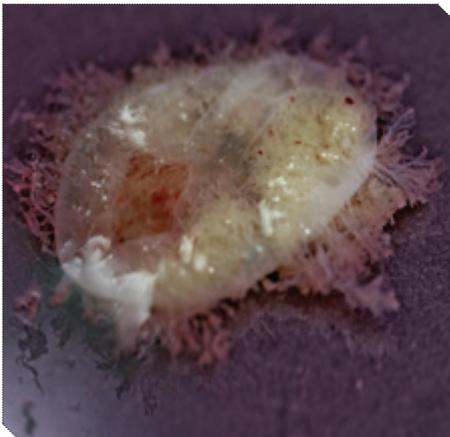
В группах НБ и МА определен удельный вес ХА в целом, а также доля каждого вида хромосомной патологии (ХП); определена доля редких и двойных трисомий; проанализированы ХА среди НБ с эмбрионом и при анембрионии;



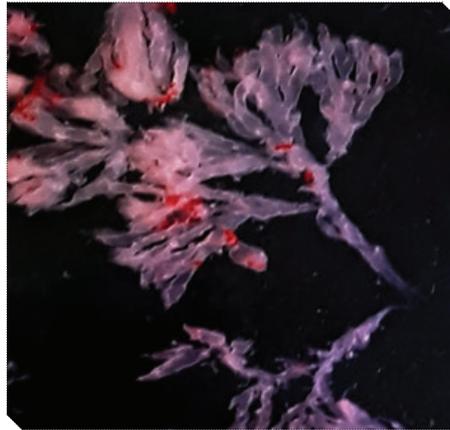
**Рисунок 1А.** Нерозвиваючися маточна вагітність 8 нед. (гестаційний вік 9 нед.), плодне яйце з ембрионом (копчик-теменний розмір – 18 мм) і ворсинчастим хоріоном  
Кариотип: 46,XX



**Рисунок 1Б.** Нерозвиваючися маточна вагітність 6 нед. (гестаційний вік 9 нед.) з ембрионом  
На хоріальній оболонці розгалужені ворсини з нормальною морфологією і великою кількістю кліток синцитіотрофобласта. Кариотип ембріона: 46,XY,der(6)t(6;14)(q23;p11.2); кариотип жінки: 46,XX,t(6;14)(q23;p11.2)



**Рисунок 1В.** Нерозвиваючися маточна вагітність 8 нед. (гестаційний вік 10 нед.), анембріонія  
Вскрытий порожній плодний мішок з ворсинчастим хоріоном. Кариотип: 47,XY+22



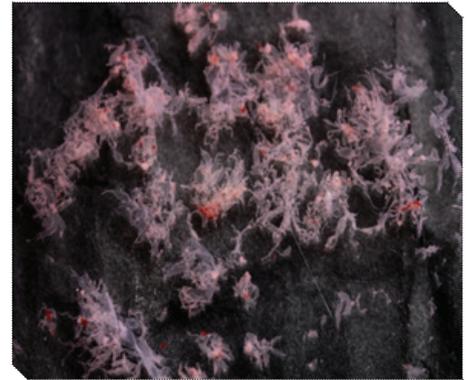
**Рисунок 2А.** Нерозвиваючися маточна вагітність 6 нед. (гестаційний вік 8 нед.), ембріон (+)  
Короткі і довгі васкуляризовані розгалужені первинні ворсини; вторинні і третинні ворсини покриті клітками синцитіотрофобласта. Кариотип: 92,XXXX



**Рисунок 2Б.** Нерозвиваючися маточна вагітність 6 нед. (гестаційний вік 9 нед.), ембріон (+)  
Морфологічно нормальні розгалужені васкуляризовані первинні, вторинні і третинні ворсини з великою кількістю кліток синцитіотрофобласта. Кариотип: 46,XY



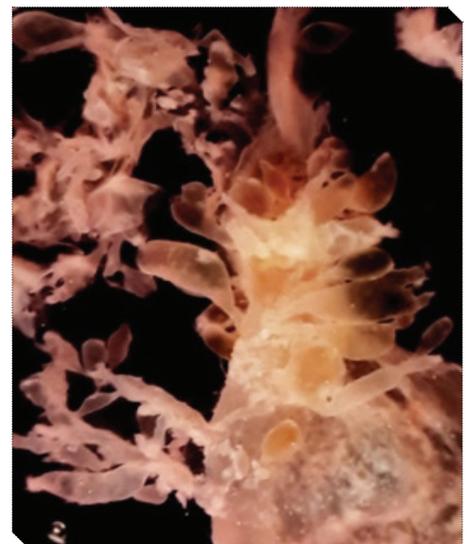
**Рисунок 2В.** Нерозвиваючися маточна вагітність 7 нед. (гестаційний вік 9 нед.), ембріон (+)  
На хоріальній оболонці ворсини трофобласта нормальної морфології. Кариотип: 47,XX+16



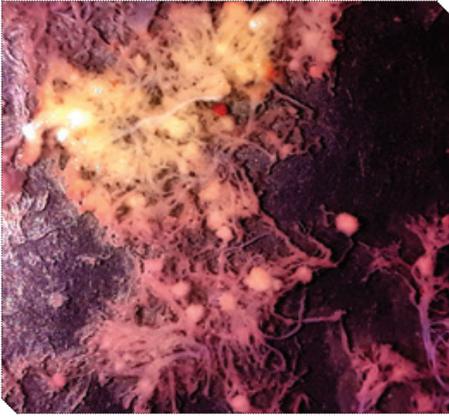
**Рисунок 3А.** Нерозвиваючися маточна вагітність в строці 7 нед. (гестаційний вік 8 нед.), анембріонія  
Отчетні третинні ворсини бокалоподібної форми з гідатидомольним переродженням. Кариотип: 47,XX+13



**Рисунок 3Б.** Нерозвиваючися маточна вагітність в строці 8 нед. (гестаційний вік 11 нед.), ембріон (+)  
Обривки дуже довгих «лысых» первинних ворсин з одиничними клітками синцитіотрофобласта на вторинних ворсинах, місцями з гідатидомольним переродженням в вигляді «глибок» на третинних ворсинах. Кариотип: 45,X

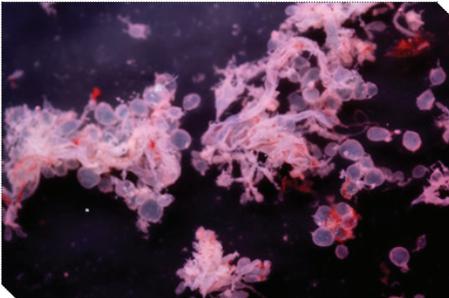


**Рисунок 3В.** Нерозвиваючися маточна вагітність в строці 5 нед. (гестаційний вік 7 нед.), анембріонія  
На хоріальній пластинці отчетні ворсини з вираженим гідатидомольним переродженням і одиничними клітками синцитіотрофобласта. Кариотип: 46,XY



**Рисунок 3Г.** Нерозвиваюча маточна вагітність в строці 5 нед. (гестаційний вік 7 нед.), анэмбрионія

Розветвленні первичні і вторичні ворсини, на третичні існують багаточисленні ущільнення в вигляді «горошин». Кариотип: 45,X



**Рисунок 3Д.** Нерозвиваюча маточна вагітність в строці 9 нед. (гестаційний вік 11 нед.), эмбрион (+)

Розветвленні ворсини з тотальним гідратидомольним переродженням в вигляді гроздей бульбашок на третичних ворсинах. Кариотип: 69,XXX



**Рисунок 4А.** Обривки ворсин трофобласта



**Рисунок 4Б.** Децидуальна тканина з амніотическою оболочкою

проведен аналіз причин при неудахах кариотипування продуктів концепції при замершій вагітності.

Визначення значимості різних груп проводилося з використанням методу кутового преобразования Фишера. Перевірку нулевих статистических гіпотез здійснювали на рівні значимості  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ІССЛЕДОВАНИЯ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Эффективность кариотипирования

Кариотип НБ був отриманий в 2020 (94,1%) випадках, в т. ч. в 2002 (95,3%) після інструментальної ревизії порожниці матки, в 15 (68,1%) після спонтанної експульсії плідного яйця і тільки в 3 (12,5%) зразках після медикаментозного абортів. В інших випадках після медикаментозного прерывания вагітності в препаратах відзначалося майже повне відсутство митозів, не підлягає аналізу. Що стосується часового фактора, то кариотип продукту концепції був отриманий в 1913 (98,5%) з 1942 зразків НБ, наданих в перші 1–2 год після отримання матеріалу, в 96 (54,2%) з 177 зразків, привезених в перші доби, в 11 (61,1%) з 18 зразків НБ, привезених до 2 доби, і ні в одному з 9 зразків, доставлених після 2 доби.

Що стосується умов транспортування, то вдалося отримати кариотип в 1760 (94,7%) зразках НБ, доставлених з операційної в натуральному, «сухом» вигляді, в 236 (95,1%) зразках, транспортованих в розчині Хенкса, і 24 (60%) – в фізіологічному розчині.

В дослідженнях по даній темі, проведених після 2000 г. (табл. 1), можна відзначити розброс ефективності кариотипування замершій вагітностей від 75% (B. Wang, 2014) до 94% (S. Subramaniyam, 2014). Це пояснюється, в першу чергу, методом отримання кариотипа: при культивуванні ворсин трофобласта частота неуспіхів була вище, ніж при застосуванні прямого методу. При цьому в дослідженні A. Soler (2017), крім прямого методу, в 54% випадків проводилося також тривале культивування зразків трофобласта. З метою підвищення ефективності кариотипування і зменшення контаміна-

ції материнськими клітками в 1002 (89,5%) випадках матеріал трофобласта був отриманий з допомогою трансцервикальної біопсії хоріона, яка виконувалася безпосередньо перед інструментальною евакуацією вмісту порожниці матки [22].

В публікаціях Л. Филип (2018) і І. Ткач (2019) частота неуспіхів кариотипування продукту концепції НБ не вказана [13, 21].

По нашому мнению, високий показник ефективності кариотипування ворсин трофобласта при НБ в нашому дослідженні був досягнутий в тому числі і завдяки попередній макроскопічній оцінці продукту концепції з ретельним відбором ворсин, придатних для цитогенетического дослідження.

### Результаты кариотипирования

В нашому дослідженні ХА виявлені в 56,5% випадках НБ і в 5,4% випадках МА.

Отримане розподілення удельного ваги і типів ХП серед НБ і МА представлено в таблиці 2.

Аутосомні трисомії склали 51% від всієї ХП замершій вагітностей і 48,2% від всієї ХП серед МА; триплоїдії склали 17,8% і 15,3% в групах НБ і МА відповідно; тетраплоїдії – 8,67% і 12,9%; моносомія Х – 12,9% і 10,6%; структурні перестройки – 5,5% і 10,6% відповідно. Достовірних відмінностей по удельному вагу різної ХП між групами НБ і МА не виявлено.

### Аутосомные трисомии

Як вказано вище, серед всіх ХА, виявлених в матеріалі НБ і МА, в нашому дослідженні частіше зустрічалися аутосомні трисомії (51% і 48,2% відповідно), серед яких переобладали трисомії 13, 15, 16, 18, 21, 22 хромосом (34% від всіх трисомій). При цьому більше всього було трисомій по 16, 22 і 15 хромосомі (18%, 5,6%, 4,8% відповідно), які в сукупності склали 326 (28,4%) випадків. В той же час найбільш зустрічаються серед новонароджених трисомії 13, 18, 21 хромосом серед НБ були відзначені в 2,28%, 1,2%, 2,36% випадків ХП відповідно, склавши в сукупності 67 (5,84%) випадків. Таким чином, серед ранніх

Таблиця 1. Распространенность и типы хромосомных aberrаций среди НБ по данным цитогенетического анализа: результаты исследований, опубликованные после 2000 г.

Типы хромосомных aberrаций	J. Menasha, 2005	B. Shearer, 2011	B. Wang, 2014	S. Subramaniyam, 2014	R. Russo, 2016	A. Soler, 2017	Th. Teles, 2017	Л. Пилип, 2018	И. Ткач, 2019	Н. Веропотвелян, 2020
Число случаев, n	2180	4189	5457	1502	1021	1119	884	1000	760	2146
Не получен результат, n (%)	260 (12)	828 (20)	1363 (25)	97 (6)	166 (16)	1011 (10)	0	0	0	126 (6)
Нормальный кариотип, n (%)	821 (43)	1627 (48)	2224 (54)	553 (37)	425 (50)	300 (30)	516 (58)	499 (50)	461 (61)	878 (44)
Патология, n (%)	1099 (57)	1734 (52)	1872 (46)	949 (63)	430 (50)	711 (70)	368 (42)	501 (50)	299 (34)	1142 (56)
Моносомия X, n (%)	96 (9)	186 (10)	243 (13)	90 (10)	60 (14)	74 (10)	61 (17)	38 (8)	63 (21)	147 (13)
Аутосомная моносомия, n (%)	13 (1)	13 (1)		6 (0,6)	5 (1)	6 (1)			3 (1)	4 (0,35%)
Мозаичная анеуплоидия, n (%)	4 (1)	74 (4)			8 (13)					
Трисомия, n (%)	721 (66)	1074 (58)	1236 (66)	616 (65)	258 (60)	459 (65)	232 (63)	299 (60)	143 (48)	583 (51)
Триплоидия, n (%)	116 (11)	223 (12)	262 (14)	103 (11)	91 (21)	93 (13)	65 (18)	74 (15)	78 (26)	203 (18)
Тетраплоидия, n (%)	18 (2)	55 (3)	75 (4)	22 (2)	9 (2)	10 (1)	4 (1)	10 (2)	9 (3)	99 (9)
Полиплоидия, n (%)	152 (14)	278 (15)			100 (23)			110 (22)		302 (26)
Структурные аномалии, n (%)	46 (4)	135 (7)	Нет данных	32 (3)	Нет данных	31 (4)	6 (2)	15 (7)	Нет данных	63 (6)
Множественные анеуплоидии, n (%)	67 (6)	57 (3)	Нет данных	6 (0,6)	2 (0,5)	29 (4)		19 (4)	Нет данных	57 (5)

репродуктивных потерь регулярные трисомии 15, 16, 22 хромосом встречались в 4,8 раз чаще, чем трисомии по 13, 18, 21 хромосомам.

Сходная структура распределения аутосомных трисомий отмечена и в других исследованиях. Однако в исследовании S. Subramaniyam (2014) соотношение вышеуказанных трисомий составило 3:1, а в исследовании A. Soler (2017) – 2:1.

Примечательно, что среди МА в нашем исследовании соотношение аутосомных трисомий 15, 16, 22 и 13, 18, 21 хромосом составило всего 1,3:1 за счет значительно большей доли менее летальных трисомий 13, 18, 21 хромосом, составивших 15,3% от всей ХП против 5,84% среди НБ ( $p < 0,01$ ).

Аутосомные трисомии были также наиболее частой находкой среди НБ и, по данным других авторов, их доля в структуре всей ХП варьировала от 48 до 66% [8, 13, 18, 21–26].

В исследовании И. Ткач (2019) низкий процент как обнаруженных аутосомных трисомий (48%), так и всех ХА (34%) объясняется тем, что стандартное кариотипирование с дифференциальной G-окраской было проведено всего в 136 случаях, а в остальных 624 случаях использовался FISH метод с зондами только для самых распространенных анеуплоидий (13, 15, 16, 18, 21, X и Y хромосом), в связи с чем доля трисомий оказалась значительно меньше, чем в исследованиях других авторов [21].

Ранее считалось, что трисомии 1 и 19 хромосом не совместимы с постимплантационным развитием [27]. В ходе нашего многолетнего исследования было выявлено 4 случая трисомии 1 и один случай трисомии 19. Регулярная трисомия 1 была выявлена в двух случаях, еще в двух – мозаичная. В случае трисомии 1 беременности замирали в сроке 5–8 нед., а при трисомии 19 – до 11 нед. В исследованиях других авторов редкие трисомии среди замерших беременностей I триместра варьировали от 4 до 31%, но в этих выборках не было выявлено случаев трисомии 1 и 19, за исключением 1 случая в исследовании B. Wang (2014) с выборкой в 5457 образцов НБ и исследовании Л. Пилип (2017) [8, 13, 18, 21–26].

В материале продуктов концепции МА в нашем исследовании доля редких трисомий составила 12,9%, среди которых не встречались наиболее редкие трисомии 1, 2, 3, 4, 9, 19 хромосом.

### Множественные трисомии

Согласно результатам нашего исследования, доля трисомий в структуре ХП НБ составила 51%. Из них множественные трисомии выявлены в 36 случаях (3,2% от всей ХП): 34 случая составили двойные трисомии (94%); по одному случаю с тремя (49,XY+4+7+11) и четырьмя (50,XX+8+11+12+17) дополнительными хромосомами; гипертриплоидии с двойными трисомиями отмечались в 2 случаях, при этом были вовлечены хромосомы 2, 9, 20, 21. В группе МА выявлено 3 случая множественных трисомий (2,54% от всей ХП). Следует также отметить, что практически во всех случаях двойных трисомий в анамнезе у пациенток имелись 1 и более самопроизвольных прерывания беременности (34 из 36 случаев). В 5 случаях предыдущие НБ были кариотипированы и ХА обнаружены в 2 из них (T16 и T21).

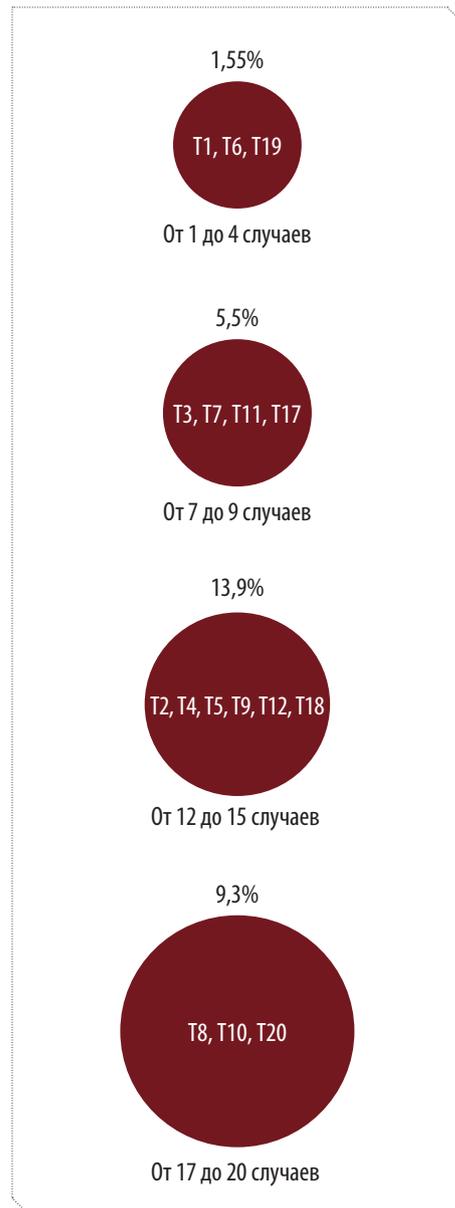
Средний возраст женщин с двойными трисомиями составил 33,7 лет, с одиночными трисомиями – 29,9 лет (разница не достоверна). Средний срок гибели эмбриона при множественных трисомиях составил 6 нед., при одиночных трисомиях – 6,9 нед. (разница не достоверна). Доля анэмбрионий среди множественных трисомий составила 30,5% (11/36). При этом анэмбрионии при одиночных трисомиях составляют 26% (разница не достоверна).

Нами проанализированы встречаемость каждой из хромосом в двойных и множественных трисомиях и варианты их сочетания в наибольшей группе среди замерших беременностей. Наиболее часто в двойные трисомии вовлекались хромосомы 16, 15, 7, 18 (в порядке убывания) (рис. 6). Мы установили, что из 24 хромосом генома множественных трисомий у плода, которые самопроизвольно абортывались в I триместре, не образовались с хромосомами 2, 19, Y. В публикации J. Menasha et al. (2005) [8] такими хромосомами были 1, 3, 11, 17, 19; таким образом, пока еще не найдены множественные трисомии при участии 19 хромосомы.

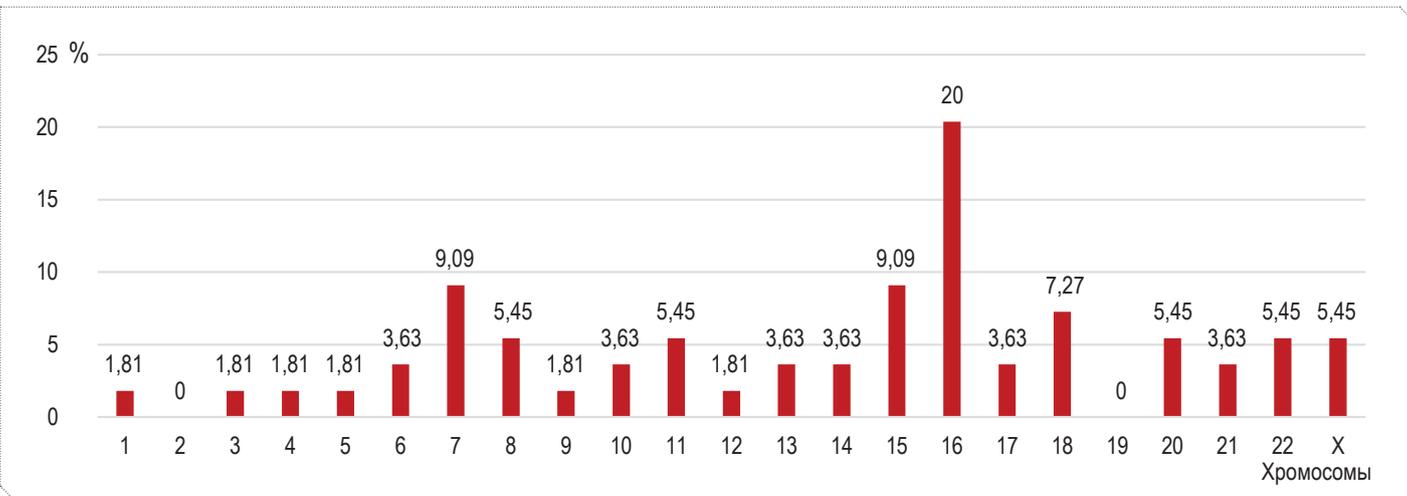
Двойные трисомии среди кариотипированных продуктов концепции (СА/НБ), по данным мировой литературы за последние полвека, встречаются с частотой от 0,21 до 2,8% [28–43]. Множественные трисомии встречаются еще реже. Со времени первой публикации случая двойной

**Таблиця 2.** Удельный вес различной ХП при НБ и среди МА I триместра, % (абс. ч.)

Хромосомная патология	Нерезвиваючіся вагітності, 5–13 нед.	Медицинские аборты, 5–11 нед.
Трисомия 1	0,35 (4/1142)	-
Трисомия 2	1,14 (12/1142)	-
Трисомия 3	0,79 (9/1142)	-
Трисомия 4	0,96 (11/1142)	-
Трисомия 5	1,05 (12/1142)	1,18 (1/85)
Трисомия 6	0,43 (5/1142)	1,18 (1/85)
Трисомия 7	0,61 (7/1142)	1,18 (1/85)
Трисомия 8	1,75 (20/1142)	2,35 (2/85)
Трисомия 9	1,14 (13/1142)	-
Трисомия 10	1,4 (16/1142)	3,5 (3/85)
Трисомия 11	0,88 (10/1142)	2,35 (2/85)
Трисомия 12	1,3 (15/1142)	4,7 (4/85)
Трисомия 13	2,28 (26/1142)	4,7 (4/85)
Трисомия 14	2,45 (28/1142)	-
Трисомия 15	4,8 (55/1142)	4,7 (4/85)
Трисомия 16	18,1 (207/1142)	9,4 (8/85)
Трисомия 17	0,7 (8/1142)	2,35 (2/85)
Трисомия 18	1,2 (14/1142)	4,7 (4/85)
Трисомия 19	0,087 (1/1142)	-
Трисомия 20	1,66 (19/1142)	1,18 (1/85)
Трисомия 21	2,36 (27/1142)	5,88 (5/85)
Трисомия 22	5,6 (64/1142)	1,18 (1/85)
Все аутосомные трисомии	51 (583/1142)	48,2 (41/85)
Полисомии X	0,61 (7/1142)	1,18 (1/85)
Моносомия X	12,9 (147/1142)	10,6 (9/85)
Моносомии аутосом (45,XY-21)	0,35 (4/1142)	-
Структурные перестройки	5,5 (63/1142)	10,6 (5/85)
Триплоидии	16,7 (191/1142)	15,3 (13/85)
Гипертриплоидии	0,96 (11/1142)	-
Тетраплоидии	7,8 (89/1142)	12,9 (11/85)
Гипертетраплоидии	0,88 (10/1142)	-
Множественные трисомии	3,2 (36/112)	3,53 (3/85)
Вся ХП	56,5 (1142/2020)	5,4 (85/1572)
Нормальный кариотип	43,5 (878/2020)	94,6% (1487/1572)
Всего	2020	1572



**Рисунок 5.** Доля редких аутосомных трисомий в структуре всех трисомий замерших беременностей 5–13 нед.



**Рисунок 6.** Доля вклада разных хромосом в структуру множественных трисомий среди замерших беременностей I триместра

трисомии [11] в мировой литературе описано всего 456 наблюдений (в отечественной литературе подобных отдельных публикаций прежде не было) [25, 26, 43–46].

Различные исследователи, изучавшие эту патологию, отметили, что двойные и множественные трисомии ассоциируют с более старшим возрастом матери по сравнению с регулярными трисомиями по одной хромосоме, анэмбрионией и морфологическими дефектами эмбрионов по результатам УЗИ и более ранним сроком репродуктивных потерь [47].

Средний гестационный срок при потере беременности, отмеченный при двойных/множественных трисомиях, значительно меньше, чем в описанных случаях трисомий по одной хромосоме [42]. Однако у живорожденных было обнаружено несколько случаев двойных трисомий, вовлекающих хромосомы 8, 13, 18, 21, X и Y, что означает, что летальность аномалии зависит от того, какие именно хромосомы вовлечены в анеуплоидию.

В двойные трисомии вовлекаются почти все хромосомы. При этом наиболее часто в порядке убывания – 21, 16, X, 22, 18, 13, 15 хромосомы, которые сочетаются в различных комбинациях. В публикациях последних лет было описано несколько новых комбинаций двойных трисомий [47]. В то же время никогда еще не были описаны двойные и множественные трисомии с вовлечением 19 хромосомы, которая и в регулярных одиночных трисомиях является наиболее редкой анеуплоидией.

## Триплоидии и тетраплоидии

Доля всех обнаруженных триплоидий в структуре ХП составила 17,8% (203/1142), при этом было выявлено 11 случаев гиперплоидий (70,XXX, 70,XXY, 71,XXX), которые составили 5,4% от всех триплоидий и 0,96% от всей ХП, а также выявлен один случай гипоплоидии (68,XX). Гиперплоидии включали сочетание с трисомиями по 9, 10, 12 и 20 хромосомам, а также 2 случая в сочетании с двойной трисомией (71,XXX+2+21; 71,XXX+9+20).

Структура триплоидий была представлена следующим образом: 69,XXX – 70 (36,6%), 69,XXY – 107 (56%) и 69,XYX – 15 (7,5%) случаев. В большинстве случаев триплоидий, независимо от наличия хромосомы Y в продукте концепции НБ, наблюдалась гидатидомольная (молярная) структура цитотрофобласта.

В исследованиях других авторов, представленных в таблице 1, доля триплоидий в структуре всей ХП варьировала от 11 до 26%. Тем не менее, в нашем исследовании чаще наблюдались диандроидные триплоидии 69,XYX.

Обращает на себя внимание различие частоты встречаемости триплоидии при НБ в зависимости от материнского возраста: 44% в группе женщин до 20 лет по сравнению с 8% у женщин после 40 лет ( $p < 0,01$ ). Исходя из этого, риск иметь НБ в первом триместре с триплоидией повышен в 9 раз для женщин в возрасте до 20 лет (относительный риск 9,43, 95% доверительный интервал 2,992–29,709), что является обратно пропорциональным ассоциации высокого риска ряда аутосомных трисомий с увели-

чением материнского возраста (рис. 7). Такая особенность более частого возникновения триплоидии у молодых пациенток впервые была описана нами в 2017 г. [20], и также отмечена в исследовании A. Soler (2017). Учитывая то, что в нашем исследовании существенно преобладали диандроидные триплоидии, на наш взгляд, ассоциация молодого возраста женщины с повышенной частотой возникновения триплоидий при зачатии может объясняться скорее молодым возрастом партнера и высокой частотой половых актов, возможно, способных повлиять на определенные характеристики сперматозоидов. Но эта гипотеза требует отдельного исследования.

Тетраплоидии в группе НБ составили 8,7% от всей ХП. При этом гипертетраплоидии выявлены в 10 случаях (0,88%). По данным других авторов, их доля значительно варьировала от 1 до 9%. При макроскопической оценке продуктов концепции с тетраплоидией в 37,4% наблюдалась гидатидомольная структура вторичных и третичных ворсин трофобласта. В отличие от триплоидий, нами не отмечена зависимость частоты возникновения тетраплоидий от материнского возраста.

## Моносомии

В структуре обнаруженных ХП среди НБ моносомии составили 13,25% (из них моносомии хромосомы X – 12,9% и аутосомные моносомии – 0,35%), в то время как среди МА встречалась только моносомия X, доля которой составила 10,6%. По данным других исследователей, удельный вес моносомии X в структуре ХА, обнаруженных среди ранних репродуктивных потерь, варьировала от 8 до 17% [8, 13, 18, 21–26], за исключением исследования И. Ткач (2019), где моносомия X составила 21%, что объясняется значительно меньшей долей аутосомных трисомий (48%) по сравнению с результатами других авторов.

Как в нашем исследовании, так и в работах других авторов обращает на себя внимание сходный удельный вес полиплоидий и моносомии X в структуре ХП НБ I триместра, несмотря на значительно большую выживаемость плодов с моносомией X. Этот феномен заставил обратить внимание на

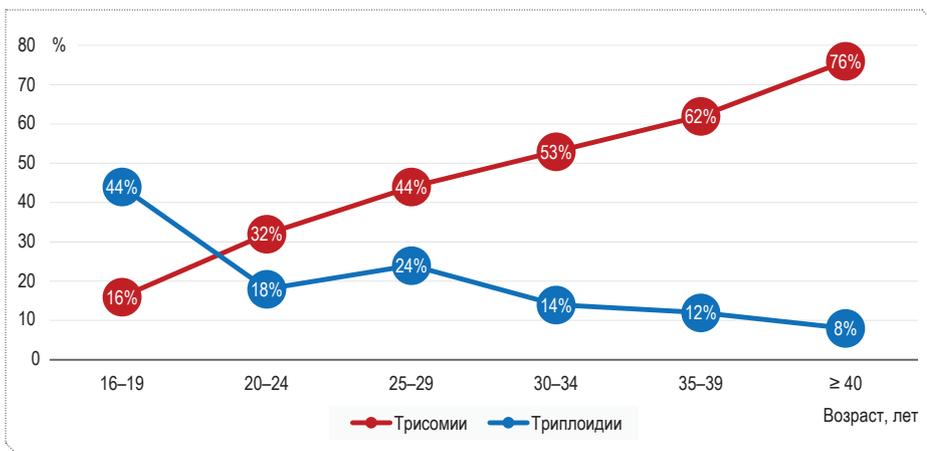


Рисунок 7. Доля триплоидий и трисомий в структуре всей ХП в зависимости от возраста матери

происхождение (материнское или отцовское) сохраненной X-хромосомы при замирании беременности и ее пролонгировании. В работе A. Mathur (1991) было показано, что среди живорожденных с синдромом Тернера соотношение материнской и отцовской X-хромосом составило 2:1 [48].

При этом M. Grande et al. (2017), исследовав материал НБ и плодов, доживших до 20 недели беременности, установили, что при замирании беременности материнская и отцовская X-хромосома встречаются в одинаковой пропорции, однако при пролонгировании беременности материнская X-хромосома встречалась в 93% случаев [49]. Тем не менее, более позднее и масштабное исследование G. Font (2019), включившее анализ 1605 случаев моносомии X из материала НБ, показало, что сохранная X-хромосома в 78% случаев была материнского происхождения. Учитывая противоречивые результаты исследований, авторы пришли к выводу, что данный вопрос требует дальнейшего изучения [50].

Аутосомные моносомии в нашем исследовании были обнаружены только в 4 случаях НБ, все они были представлены моносомией по 21 хромосоме. Аутосомные моносомии относятся к наиболее редким находкам, выявляемым среди НБ, и, по данным других авторов, встречались от 0 до 1% [8, 13, 18, 21–26]. Согласно суммарным литературным данным, на моносомию аутосом человека приходится лишь около 0,9% всех нарушений кариотипа, что в 50 раз меньше, чем приходится на долю трисомии [51]. Описано около

10 случаев моносомии, которые преимущественно затрагивали хромосомы группы G [14].

Моносомия других аутосом – явление исключительное [14]. Вместе с тем у человека моносомия аутосомы 21 встречается не только в материале СА, но зарегистрирована и в постнатальном периоде (например, при нарушении, известном как синдром «антимонголизма») [14]. Долгое время в литературе обсуждался вопрос о возможном существовании полной моносомии 21 у живорожденных детей [52, 53]. В настоящее время принято считать, что полная моносомия 21 встречается только в материалах СА или при мозаичных формах болезни [54].

Следует отметить, что моносомия хромосомы 21 среди живорожденных встречается исключительно в мозаичной форме. Однако известны около 10 живорожденных с регулярной формой моносомии 21, подтвержденной молекулярными методами [55]. При этом утверждать, что в этих случаях отсутствовал тканевой мозаицизм, невозможно.

Мозаичная форма моносомии хромосомы 21 крайне редка, а регулярные формы этой ХА не совместимы с жизнью [54, 56], тогда как трисомия хромосомы 21, известная как синдром Дауна, совместима с относительной долгой продолжительностью жизни [57].

Несоответствие частоты моносомии и трисомии позволило предположить, что у человека гибель моносомиков происходит на самых ранних стадиях развития, когда беременность еще не

диагностируется, либо многие анеуплоидии гамет не участвуют в оплодотворении [14].

При цитогенетическом анализе 1498 СА человека первых двух месяцев беременности моносомия аутосом была найдена лишь в одном случае, то есть ее частота составила 0,06% [14]. Таким образом, можно предположить, что большинство эмбрионов с моносомией замирают в период имплантации.

### Структурные перестройки

В 62 (5,43%) случаях кариотип НБ в нашем исследовании содержал разные типы хромосомных перестроек: реципрокные транслокации (t); дериватные хромосомы (rob) как результат робертсоновской транслокации; дериватные хромосомы (производные) как результат реципрокной транслокации (несбалансированный кариотип, семейная транслокация, унаследованная от матери (mat) или отца (pat)); делеции (del); инверсии (inv); дубликации (dup), инвертированные дубликации (inv dup); кольцевые хромосомы (r), кольцевую дицентрическую хромосому (dic r). Выявленные структурные перестройки у эмбрионов приведены в таблице 3. Доля несбалансированных кариотипов, при которых произошло замирание беременности, составила 80,65%. Соответственно, остальные 19,35% структурных перестроек представлены сбалансированными кариотипами (реципрокные транслокации, две из которых имели мозаичную форму в сочетании с нормальным кариотипом, а также две, возникшие *de novo* при нормальном кариотипе супружеской пары) и, по-видимому, не являлись причиной гибели эмбриона.

При НБ из всех выявленных структурных перестроек в нашем исследовании преобладали дериватные хромосомы, которые образовались в результате робертсоновской транслокации (rob) между акроцентрическими хромосомами, их количество составило 19 (1,66%) от всей ХП. Все они имели дополнительную хромосому в кариотипе, т. е. были несбалансированными. Наиболее часто втянутой в робертсоновскую транслокацию оказались rob(13;14) – 5 случаев; rob(13;15) – 3 случая; rob(13;22) – 2 случая; rob(21;22) – 2 случая; остальные – единичные.

Таблица 3. Выявленные структурные перестройки у эмбрионов

Структурные перестройки	Количество	Соотношение структурных перестроек от всей ХП, %
Несбалансированный кариотип	50	80,64
Робертсоновские транслокации (rob)	19	1,66
Дериватные хромосомы (der)	17	1,49
Делеции (del)	8	0,70
Дубликации, в т. ч. инвертированные (inv dup; dup)	3	0,26
Кольцевые хромосомы, в т. ч. дицентрическая (dic r; r)	2	0,18
Изохромосома (i)	1	0,09
Сбалансированный кариотип	12	19,35
Реципрокные транслокации (t, mos)	7 (2)	0,61
Инверсии (inv)	4	0,35
Фрагильные/ломкие сайты хромосом (fra)	1	0,09
Всего структурных перестроек	62	5,43

Еще 17 НБ имели несбалансированный кариотип (der), что составило 1,49% от всей ХП. Семь эмбрионов было выявлено у супружеской пары, в которой один из родителей являлся носителем сбалансированной реципрокной транслокации, преобладавшей у мужчин. В большинстве случаев были задействованы хромосомы 4, 6, 8 и 9. Данные сочетания структурной перестройки у супружеских пар с кариотипом эмбрионов приведены в таблице 4.

У 8 кариотипированных эмбрионов (0,7% от всей ХП) были обнаружены делетированные (del) участки хромосом. В 7 случаях (0,61% от всей ХП) обнаружены сбалансированные реципрокные транслокации (t), причем в 2 случаях – мозаичные в сочетании с нормальным кариотипом эмбриона. Чаще всего были задействованы 8, 9 и 16 хромосомы. В одном случае женщина оказалась носителем сбалансированной транслокации, которую унаследовал эмбрион. Еще 2 случая транслокации имели *de novo* возникшую структурную перестройку, кариотипы супружеских пар в обоих случаях были нормальными.

Выявлено 4 случая перичентрических инверсий (inv), что составило 0,35% от всей ХП. Чаще всего встречалась инверсия хромосомы 9 – 3 случая; хромосомы 1 – единичный случай. Перичентрические инверсии прицентромержного гетерохроматина принято считать вариантом нормы, они не должны оказывать какое-либо негативное воздействие на организм.

Выявлен один случай НБ с инвертированной дупликацией (inv dup) хромосомы 14, а также 2 случая dup(Y), что в целом составило 0,26% от всей ХП. Также наблюдалось по одному случаю dic r(13) и r(10) хромосомы, что составило 0,18% от всей ХП. Изохромосома i(18) имела место в одном случае – 0,09% от всей ХП; fra(5) хромосома также была обнаружена в одном случае – 0,09% от всей ХП.

Среди 12 случаев структурных перестроек, сочетанных у супружеских пар с кариотипом эмбриона, 10 (83,3%) были образованы в результате реципрокной или робертсоновской транслокации у одного из родителей (один случай реципрокной транслокации унаследован полностью); и только 2 реципрокные транслокации (16,6%) были образованы *de novo* при нормальном кариотипе супружеской пары.

Наличие у супружеской пары генетически сбалансированных хромосомных аберраций (робертсоновские и реципрокные транслокации, инсерции, инверсии) может привести к нарушению процессов спаривания гомологов в профазе мейоза и, как следствие этого, к образованию гамет с несбалансированными хромосомными аберрациями (делециями и дупликациями) и зигот с частичной моно- или трисомией по соответствующим участкам хромосом (der). Исходя из этого, можно предположить, что робертсоновские транслокации (rob), дериватные хромосомы (der), делеции (del), дупликации (dup) в кариотипе эмбрионов были образованы этим путем, то есть унаследованы (но не

исключены случаи *de novo*). Что касается изохромосом (i), то большинство из них возникает *de novo*.

Стоит отметить, что делеции (del) акроцентрических хромосом часто приводят к образованию кольцевых хромосом, поэтому они образованы также *de novo*.

Частота структурных аномалий среди НБ в работах других авторов, представленных в таблице 1, варьировала от 2 до 7%, при этом доля несбалансированных структурных перестроек составила от 84 до 89%. В представленных публикациях авторами, как правило, не указывалась доля унаследованных структурных перестроек и возникших *de novo*.

В нашем исследовании в материале МА структурные перестройки составили 10,6% от всех обнаруженных ХА (из них 5 несбалансированных и 3 сбалансированных). Из 8 случаев структурных перестроек среди МА были обнаружены 3 несбалансированных кариотипа с делецией (del) хромосомы 5, хромосомы 10 и хромосомы 15. В 1 случае была выявлена дериватная хромосома (der) 8, образованная в результате транслокации между хромосомой 8 и хромосомой неизвестного происхождения, кариотип был дополнен трисомией хромосомы 22. Еще 1 случай кариотипа имел производную (rob(14;21)) хромосому и сопровождался присутствием еще одной копии хромосомы 21 (транслокационный вариант).

Также были выявлены 3 кариотипа, в которых содержалась инвертированная (inv) хромосома 9 (из них один кариотип с инверсией хромосомы 9 в сочетании с инверсией хромосомы 7, последняя из которых не относится к хромосомному полиморфизму). Все инверсии были перичентрическими.

## Характер и структура ХА при анэмбрионии

Анэмбриония отмечена в 509 (28%) образцах НБ из 1824, для которых были получены данные по наличию/отсутствию эмбриона. Удельный вес различной хромосомной патологии в группе НБ с эмбрионом и без представлен в таблице 5.

Статистически значимые различия в удельном весе ХА для групп с эмбрионом и анэмбрионией отмечены для

Таблица 4. Сочетание структурной перестройки у супружеских пар с кариотипом эмбрионов

Кариотип женщины	Кариотип мужчины	Кариотип эмбриона
45,XX,rob(14;21)(q10;q10)	46,XY	46,XX,rob(14;21)(q10;q10)+21mat
46,XX	45,XY,rob(13;22)(q10;q10)	46,XX,rob(13;22)(q10;q10)+22pat
46,XX,t(7;14)(p22;q24.3)	46,XY	46,XY,der(14)t(7;14)(p22;q24.3)mat
46,XX	46,XY,t(2;9)(q14.2;p23)	46,XX,der(9)t(2;9)(q14.2;p23)pat
46,XX	46,XY	46,XX,t(1;2)(p36.1;p15)
46,XX,t(6;14)(q23;p11.2)	46,XY	46,XY,der(6)t(6;14)(q23;p11.2)mat
46,XX,t(7;8)(q22;q24)	46,XY	46,XY,t(7;8)(q22;q24)mat
46,XX	46,XY	46,XY,t(2;18)(q31;q21)
46,XX	46,XY,t(4;12)(q27;p13)	46,XY,der(4)t(4;12)(q27;p13)pat
46,XX	46,XY,t(8;15)(p11.2;q11.2)	46,XX,der(8)t(8;15)(p11.2;q11.2)pat
46,XX	46,XY,t(4;8)(q31;q21)	46,XX,der(4)t(4;8)(q31;q21)pat
46,XX	46,XY,t(3;21)(p21;q22)	46,XY,der(3)t(3;21)(p21;q22)pat

**Таблиця 5.** Удельный вес различной ХП при замерших беременностях с эмбрионом и при анэмбриониях

Хромосомная патология	Неразвивающиеся беременности 5–13 нед.		
	Все	Эмбрион +	Эмбрион -
Трисомия 1	0,35%	0,13%	0,7%
Трисомия 2	1,05%	0,78%	1,78%
Трисомия 3	0,79%	0,52%	1,4%
Трисомия 4	0,96%	1,3%	0,36%
Трисомия 5	1,05%	1,2%	1,07%
Трисомия 6	0,43%	0,52%	0,36%
Трисомия 7	0,61%	0,78%	0,36%
Трисомия 8	1,75%	1,7%	1,4%
Трисомия 9	1,14%	1,3%	1,07%
Трисомия 10	1,4%	1,05%	2,1%
Трисомия 11	0,88%	0,92%	0,71%
Трисомия 12	1,3%	1,05%	1,78%
Трисомия 13	2,28%	2,35%	2,1%
Трисомия 14	2,45%	3,14%	1,07%
Трисомия 15	4,8%	5,75%	2,1%
Трисомия 16	18,1%	17,6%	20,3%
Трисомия 17	0,7%	0,65%	0,71%
Трисомия 18	1,22%	1,3%	0,71%
Трисомия 19	0,087%	-	0,36%
Трисомия 20	1,66%	1,3%	3,2%
Трисомия 21	2,36%	2,7%	1,07%
Трисомия 22	5,6%	6%	4,6%
Все аутосомные трисомии	51%	54,1%	54,1%
Полисомии X	0,61%	0,65%	0,36%
Моносомия X	12,9%	15,2%	3,6%
Моносомии аутосом (45,XY-21)	0,35%	0,39%	-
Структурные перестройки	5,53%	4,4%	9,3%
Триплоидии	16,8%	18,3%	14,2%
Гипертриплоидии	0,96%	0,78%	1,78%
Тетраплоидии	7,79%	4,8%	16%
Гипертетраплоидии	0,88%	0,78%	1,07%
Множественные трисомии	3,2%	2,88%	4,3%
Вся ХП	56,5%	58,2%	55,2%
Нормальный кариотип	43,5%	41,8%	44,8%
Всего, n	2020	1315 (72%)	509 (28%)

трисомии 15 (5,75% и 2,1% соответственно,  $p < 0,01$ ), моносомии X (15,2% и 3,6% соответственно,  $p < 0,01$ ), структурные перестройки составили 4,4% против 9,3% ( $p < 0,01$ ), тетраплоидии – 4,8% против 16% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, при анэмбрионии достоверно в 3 раза чаще встречаются тетраплоидии и в 2 раза чаще – структурные перестройки, а при наличии эмбриона – трисомия 15 хромосомы (в 2 раза чаще) и моносомия X (в 4 раза чаще).

**ВЫВОДЫ**

При сравнении распространенности и спектра ХА среди НБ в нашей субпопуляции с результатами исследований других крупных выборок также представляет интерес суммарный анамнез результатов подобных исследований, проведенных и на многочисленных небольших выборках.

В обзоре M.J. Merel et al. (2012) представлен сравнительный анализ аномалий кариотипа, выявленных в материале 7012 спорадических и 1359 повторных спонтанных аборт [17]. В группе спорадических потерь (12 исследований от 21 до 301 образцов СА и 1 исследование 5555 случаев) встречаемость ХА варьировала от 38 до 52% и в сумме составила 45%, неудачи кариотипирования отмечены в 21%. Структура ХП была представлена следующим образом: трисомии – 63% (59–68%), полиплоидии – 17% (15–19%), моносомии X – 11% (8–14%), структурные перестройки – 6% (4–8%), другие ХП (мозаицизм, двойные и множественные трисомии, аутосомные моносомии) – 6% (2–11%). В группе привычных репродуктивных потерь (6 исследований от 33 до 472 СА) встречаемость ХП колебалась от 29 до 50% и в среднем составила 39%, неудачи кариотипирования отмечены в 25%. Структура ХА была следующей: трисомии – 65% (54–76%), полиплоидии – 17% (14–21%), моносомии X – 8% (4–12%), структурные перестройки хромосом – 3% (0–6%), другие ХП – 13% (0–26%). Выявлено отсутствие достоверных отличий структуры обнаруженных ХА среди спорадических и повторных НБ (за исключением группы других ХА).

Таким образом, результаты нашего многолетнего исследования показали, что распространенность и структура ХП среди ранних репродуктивных потерь у супружеских пар из Центрального и Юго-Восточного регионов Украины в целом сходны с данными других исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом.

Небольшие отличия в спектре и количестве выявленных ХА в указанных исследованиях можно объяснить размерами выборки, использованием различных методов кариотипирования, отличиями в сроках НБ и в возрастном распределении групп. В то же время объем нашего исследования позволил получить более широкий спектр обнаруженных ХА (в первую очередь редких и множественных трисомий) в сравнении с данными других исследований, включая крупные выборки. Нам удалось установить удельный вес ХП в группе МА, который оказался в 10 раз ниже, чем в группе НБ, однако при этом не отмечено различий в структуре аномалий кариотипа. В нашем исследовании также выявлено значительное преобладание трисомий 15, 16, 22 хромосом над трисомиями 13, 18, 21 хромосом, а также большая доля диандридных триплоидий. Кроме того, нами установлены определенные различия в структуре ХА при анэмбриониях и НБ с наличием эмбриона, а именно многократное преобладание тетраплоидий и структурных перестроек при анэмбрионии и трисомии 15 хромосомы, а также моносомии X при наличии эмбриона. Помимо этого, отмечена ассоциация молодого возраста матери с более высокой частотой триплоидий среди НБ.

Суммируя все цитогенетические находки в нашем исследовании, можно сделать вывод, что абсолютное большинство ХА среди НБ и МА возникает спорадически, за исключением части структурных перестроек (робертсоновских и реципрокных транслокаций), большая часть из которых ассоциирована с наличием сбалансированных структурных аномалий кариотипа одного из родителей.

Таким образом, прямой метод цитогенетического исследования трофобласта, применяемый в нашем исследовании

дованим, показав високу ефективність отримання кариотипа в матеріалі НБ за виключенням випадків медикаментозного преривання вагітності.

Хоча часто згадувалося, що поширеність ХА в зразках НБ перевищує 50%, а виявлення субмікроскопічних ХА повинно суттєво збільшувати частоту ХП, це не підтверджується після ретельного вивчення наявної літератури.

В масштабному огляді, опублікованому М.М. Merel et al. (2012), поширеність субмікроскопічних ХА, додатково виявлених після стандартного кариотипування з допомогою спеціальних молекулярно-генетичних методів (FISH, QF-PCR, MLPA) і методів повногеномного аналізу (CGH, microarray CGH) склала всього 5% [17]. Ні один з цих методів не є ідеальним, і всі мають ряд обмежень. Використання даних методів замість традиційного кариотипування, на жаль, не дає ніякої додаткової клінічної цінності.

В наші дні в різних країнах світу склався неоднозначний підхід до цілесобразності проведення кариотипування продуктів запліднення на ранніх репродуктивних втратах, так і відносно лабораторних методів, використовуваних для цієї мети. Європейське товариство репродукції людини і ембріології (European Society of

Human Reproduction and Embryology, ESHRE) рекомендує проводити генетичну оцінку зразків вивідної тканини тільки в межах наукових досліджень. Королівський коледж акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) рекомендує кариотипування плода на предмет ХА, тоді як Товариство акушерів і гінекологів Нідерландів (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, NVOG) не рекомендує проводити цитогенетичний аналіз плода [17]. ESHRE пропонує кариотипування тільки після 2 ранніх втрат вагітності, при цьому як тест першої лінії рекомендують використовувати microarray CGH [58].

Ми вважаємо, що в наших реаліях цілесобразно спочатку проводити кариотипування як випадкових, так і повторних НБ/СА з використанням стандартних методів цитогенетичного дослідження (GTG-окрашування), оскільки застосування методу FISH з обмеженим числом зондів є лише умовно інформативним і не дозволяє виявити широкий спектр хромосомних аберацій (30% трисомій і 15% від усіх анеуплоїдій), поширених при ранніх репродуктивних втратах. Методи QF-PCR і MLPA не знайшли широкого застосування в нашій країні, а метод array CGH є надто дорогим, тому його застосування повинно обговорюватися індивідуально.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему. Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 2 (5). "Miscarriage: a new look at an old problem." Medical Aspects of Women's Health 2.5 (2007). Available from: [https://mazg.com.ua/en-issue-article-49#Nevynashivanie-beremennosti-novyy-vzglyad-na-staruyu-problemu], last accessed Aug 25, 2020.
2. Miller, J.F., Williamson, E., Glue, J., et al. "Fetal loss after implantation. A prospective study." *Lancet* 2.8194 (1980): 554–6.
3. Warburton, D., Stein, Z., Kline, J., Susser, M. "Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: data from the New York City study." In: Porter, I.H., Hook, E.B., eds. *Human Embryonic and Fetal Death*. New York: Academic Press (1980): 261–87.
4. Santalo, J., Badenas, J., Catala, V., Egozcue, J. "Chromosomes of mouse embryos in vivo and in vitro: effect of manipulation, maternal age and gamete ageing." *Hum Reprod* 2 (1987): 717–9.
5. Boue, J., Boue, A., Lazar, P. "Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions." *Teratology* 12 (1975): 11–26.
6. Hassold, T., Chiu, D. "Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy." *Hum Genet* 70 (1985): 11–17.
7. Kline, J., Stein, Z. "Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants." In: Bennett, M.J., Edmonds, D.K., eds. *Spontaneous and Recurrent Abortion*. Chicago: Oxford Blackwell Scientific (1987): 29–50.
8. Menasha, J., Levy, B., Hirschhorn, K., Kardon, N.B. "Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study." *Genetics in Medicine* 7 (2005): 251–63.
9. Веропотвелян, М.П. Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні / М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, П.М. Веропотвелян та ін. // *Здоров'я жінки*. — 2012. — № 9. — С. 108–114.
10. Veropotvelyan, M.P., Kodunov, L.O., Veropotvelyan, P.M., et al. "Designated primary population frequency of chromosomal pathology and early embryonic mortality in Ukraine." *Women's Health* 9 (2012): 108–14.
11. van den Berg, M.M., van Maarle, M.C., van Wely, M., Goddijn, M. "Genetics of early miscarriage." *Biochim Biophys Acta* 12 (2012): 1951–9.
12. Jenderny, J. "Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature." *Mol Cytogenet* 7 (2014): 38.
13. Wu, T., Yin, B., Zhu, Y., et al. "Molecular cytogenetic analysis of early spontaneous abortions conceived from varying assisted reproductive technology procedures." *Mol Cytogenet* 9 (2016): 79.

13. Pylyp, L.Y., Spynenko, L.O., Verhoglyad, N.V. "Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases." *J Assist Reprod Genet* 35.2 (2018): 265–71.
14. Баранов, В.С. Цитогенетика ембріонального розвитку людини / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. — Санкт-Петербург, 2007. — 640 с.
15. Baranov, V.S., Kuznetsova, T.V. *Cytogenetics of human embryonic development*. St. Petersburg (2007): 640 p.
16. Веропотвелян, М.П. Попередні дані цитогенетичного моніторингу популяції Кривого Рогу у першому триместрі вагітності / М.П. Веропотвелян // Матеріали III з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю, 2–4 жовтня 2002 р., Львів. — С. 45–46.
17. Veropotvelyan, M.P. "The cytogenetic monitoring of the population of the city of Krivoy Rog in the first trimester of pregnancy." In: *Materials of the III Congress of medical genetics in Ukraine with an international participation*, Oct 2–4, 2002, Lviv.
18. Nicolini, U., Lalatta, F., Naccaci, F., et al. "The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration." *Hum Reprod Update* 10.6 (2004): 541–8.
19. Merel, M.J. "Genetics of early miscarriage." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 12 (2012): 1951–9.
20. Russo, R., Sessa, A.M., Fumo, R. "Chromosomal anomalies in early spontaneous abortions: Interphase FISH analysis on 855 FPPE first trimester abortions." *Prenatal Diagnosis* 36 (2016): 186–91.
21. Веропотвелян, М.П. Репродуктивні втрати як природний добір: щодо механізму утворення хромосомних аномалій при завіршених вагітностях / М.П. Веропотвелян // Матеріали науково-практичної школи-семинару «Генетичні аспекти порушення репродуктивної функції людини». Львів, 18–19 липня 2007 р. — С. 6–7.
22. Veropotvelyan, M.P. "Reproductive loss, as a natural good: how to solve chromosomal abnormalities during stagnant activities." In: *Materials of the science-practical school-seminar "Genetic aspects of the impairment of reproductive functional people"*. Lviv, July 18–19, 2007.
23. Веропотвелян М.П. Дослідження ролі генетичних чинників в етіології та патогенезі репродуктивних розладів на різних етапах внутрішньоутробного розвитку: Автореф. дис. ... д. мед. н. / М.П. Веропотвелян. — Київ, 2017.
24. Veropotvelyan, M.P. Research studies of the role of genetic factors in the etiology and pathogenesis of reproductive disorders at different stages of prenatal development. Thesis abstract for MD degree. Kyiv (2017).

21. Tkach, I.P. Внесок хромосомних аномалій в генез спорадичних та звичних ранніх репродуктивних втрат / I.P. Tkach // *Фактори експериментальної еволюції організмів*. — 2017. — Т. 21. — С. 340–344.
22. Tkach, I.P. "The contribution of chromosomal abnormalities to the genesis of sporadic and sound early reproductive gates." *Factors of experimental evolution of organisms* 21 (2017): 340–4.
23. Soler, A., Morales, C., Mademont-Soler, I. "Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes." *Cytogenet Genome Res* 152.2 (2017): 81–9.
24. Shearer, B., Thorland, E., Carlson, A. "Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: A retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization." *Genetics in Medicine* 13 (2011): 545–52.
25. Wang, B., Chong, T., Boyar, F. "Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory." *Molecular Cytogenetics* 7 (2014): 20.
26. Teles, M., Marques, C. "Frequency of Chromosomal Abnormalities in Products of Conception." *Rev Bras Ginecol Obstet* 39.3 (2017): 195–200.
27. Subramaniyam, S., Pulijaal, V.R., Mathew, S. "Double and multiple chromosomal aneuploidies in spontaneous abortions: A single institutional experience." *J Hum Reprod Sci* 7.4 (2014): 262–8.
28. Jacobs, P. "The origin of numerical chromosome abnormalities." *Adv Genet* 33 (1995): 101–33.
29. Hassold, T., Chen, N., Funkhouser, J., et al. "A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions." *Ann Hum Genet* 44 (1980): 151–78.
30. Cair, D.H. "Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion." *Am J Obstet Gynecol* 97 (1967): 283–93.
31. Creasy, M.R., Crolla, J.A., Alberman, E.D. "A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques." *Hum Genet* 31 (1967): 177–96.
32. Lauritsen, J.G. "Aetiology of spontaneous abortion. A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortions and their parents." *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 52 (1976): 1–29.
33. Takahara, H., Ohama, K., Fujiwara, A. "Cytogenetic study in early spontaneous abortion." *Hiroshima J Med Sci* 26 (1977): 291–6.
34. Kajji, T., Ferrer, A., Niikawa, N., et al. "Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions." *Hum Genet* 55 (1980): 87–98.

34. Lin, C.C., De Braekeleer, M., Jamro, H. "Cytogenetic studies in spontaneous abortion: the Calgary experience." *Can J Genet Cytol* 27 (1985): 565–70.
35. Eiben, B., Bartels, I., Bahr-Porsch, S., et al. "Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage." *Am J Hum Genet* 47 (1990): 656–63.
36. Zhou, C.R. "Cytogenetic studies of spontaneous abortions in humans." *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 25 (1990): 89–91.
37. Ohno, M., Maeda, T., Matsunobu, A. "A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi." *Obstet Gynecol* 77 (1991): 394–8.
38. Warburton, D., Byrne, J., Canki, N. "Chromosome anomalies and prenatal development: an atlas." *Oxf Monogr Med Genet* 21 (1991): 57–100.
39. Dejmeck, J., Vojtassak, J., Malova, J. "Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 46 (1992): 129–36.
40. Gardo, S., Bajnoczky, K. "Cytogenetic analysis of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 47 (1992): 117–120.
41. Kalousek, D.K., Pantzar, T., Tsai, M., Paradise, B. "Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3,912 cases." *Birth Defects Orig Artic Ser* 29 (1993): 53–61.
42. Reddy, K.S. "Double trisomy in spontaneous abortions." *Hum Genet* 101 (1997): 339–45.
43. Sullivan, J., Yusef, R. "Double and triple trisomy in spontaneous abortions: an older maternal age and earlier gestational age than seen in single trisomies." *Genetic in Medicine* 2 (2000).
44. Choi, T.Y., Lee, H.M., Park, W.K. "Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases." *Obstet Gynecol Sci* 57.6 (2014): 518–25.
45. Coelho, F.F., Marques, F.K., Goncalves, M.S., et al. "Detection of aneuploidies in spontaneous abortions by quantitative fluorescent PCR with short tandem repeat markers: a retrospective study." *Genetics and Molecular Research* 15.3 (2015).
46. Yakut, S., Toru, H.S., Cetin, Z. "Chromosome Abnormalities Identified in 457 Spontaneous Abortions and Their Histopathological Findings." *Turkish Journal of Pathology* 2 (2015): 111–8.
47. Diego-Alvarez, D. "Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach." *Human Reproduction* 4 (2006): 958–66.
48. Mathur, A., Stekol, L., Schatz, D. "The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype." *Am J Hum Genet* 48.4 (1991): 682–6.
49. Grande, M., Stergiotou, I., Pauta, M. "Parental Origin of the Retained X Chromosome in Monosomy X Miscarriages and Ongoing Pregnancies." *Fetal Diagn Ther* 45.2 (2019): 118–24.
50. Guillermo, F., Pombor, X.F., Maisenbacher, M. "Monosomy X and Parental Origin of the Retained X Chromosome in Pregnancy Loss." *Obstetrics & Gynecology* 133 (2019): 164–5.
51. Кулиев, А.М. Летальные факторы эмбриогенеза человека / А.М. Кулиев // В кн.: Лекции по медицинской генетике. — М.: Медицина, 1974. — С. 160–175.
52. Fryns, J.P., Hondt, F.D., Goddeeris, P. "Full monosomy 21: a clinically recognizable syndrome." *Hum Genet* 37 (1977): 155–9.
53. Pellissier, M.C., Philip, N., Mattei, M.G., et al. "Monosomy 21: a new case confirmed by in situ hybridization." *Human Genetics* 75.1 (1987): 26–9.
54. Ворсанова, Ю.Г. Медицинская цитогенетика (учебное пособие) / Ю.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, В.Н. Чернышов. — М.: Медпрактика, 2006. — 300 с.
55. Fisher, D., Dipietro, A., Murdison, K.A., Lemieux, C.A. "Full monosomy 21: echocardiographic findings in the third molecularly confirmed case." *Pediatr Cardiol* 3 (2013): 733–5.
56. Schinzel, A. Catalogue of unbalanced chromosome aberration in man. Berlin. Water de Gruyter Inc. (2001): 966 p.
57. Кудрявцева, Е.В. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, Н.Н. Поталов // Проект «Клинико-патогенетические основы формирования "Больших акушерских синдромов: прогноз, профилактика, тактика"». Kudryavtseva, E.V., Kovalev, V.V., Potapov, N.N. "Comparative analysis of cytogenetic research and chromosome microarray analysis of biological material in case of miscarriage." Project "Clinical and pathogenetic foundations of the formation of "Great obstetric syndromes: forecasting, prevention, tactics"». Available from: [https://www.researchgate.net/publication/327305954], last accessed Aug 25, 2020.
58. Yadava, B., Davies, W. "Evidence-based management of recurrent miscarriages." *J Hum Reprod Sci* 7.3 (2014): 159–69.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СПЕКТР ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ СРЕДИ СПОНТАННЫХ И ИНДУЦИРОВАННЫХ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ: 2020 НЕРАЗВИВАЮЩИХСЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И 1572 МЕДИЦИНСКИХ АБОРТА

Н.П. Веропотвелян, д. мед. н., генеральный директор КП «МЦМГ и ПД им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог  
 Ю.С. Погуляй, биолог отдела молекулярной генетики лаборатории медико-генетических исследований КП «МЦМГ и ПД им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог  
 Е.С. Саваровская, врач лаборант-генетик отдела пренатальной цитогенетики КП «МЦМГ и ПД им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог

В статье представлены данные сравнительного анализа 9 крупных исследований кариотипа неразвивающихся беременностей (НБ), опубликованные после 2000 г., а также результаты собственного исследования НБ и медицинских абортов (МА), выполненных в I триместре.

**Цель исследования:** оценить распространенность и структуру хромосомных аномалий (ХА) среди спонтанных и индуцированных репродуктивных потерь в I триместре беременности.

**Материалы и методы:** За период с 1997 по 2019 гг. проведено кариотипирование продуктов зачатия при НБ (n = 2020) в сроках 5–13 нед., полученных от женщин из 7 областей Юго-Восточного и Центрального регионов Украины, и МА (n = 1572), выполненных в I триместре беременности.

**Результаты.** Эффективность кариотипирования материала НБ составила 94%. Хромосомная патология (ХП) составила 56,5% в материале НБ и 5,4% в материале МА; аутосомные трисомии — 51% от всей ХП среди НБ и 48,2% от всей ХП среди МА; триплоидии — 17,8% и 15,3% в группах НБ и МА соответственно; тетраплоидии — 8,67% и 12,9%; моносомия X — 12,9% и 10,6%; структурные перестройки — 5,5% и 10,6%; множественные трисомии — 3,2% и 3,5%, что соотносится с данными других исследований.

В представленном исследовании отмечено значительное преобладание трисомий 15, 16, 22 хромосом над трисомиями 13, 18, 21 хромосом, а также большая доля диандридных триплоидий по сравнению с другими исследованиями. Установлены различия в структуре ХА при анэмбрионии и НБ с наличием эмбриона — многократное преобладание тетраплоидий и структурных перестроек при анэмбрионии и трисомии 15 хромосомы, а также моносомии X при наличии эмбриона. Отмечена ассоциация молодого возраста матери с более высокой частотой триплоидий среди НБ.

**Выводы.** Абсолютное большинство ХА среди НБ и МА возникает спорадически, за исключением части структурных перестроек (робертсоновских и реципрокных транслокаций). Анализ результатов исследований показал, что стандартное кариотипирование по-прежнему является выбором первой линии при обследовании продуктов зачатия при НБ.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, спонтанный аборт, медицинский аборт, анэмбриония, кариотип, хромосомная патология.

## ПОШИРЕНІСТЬ І СПЕКТР ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЕД СПОНТАННИХ ТА ІНДУКОВАНИХ РАННІХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ: 2020 ЗАВМЕРЛИХ ВАГІТНОСТЕЙ І 1572 МЕДИЧНИХ АБОРТІВ

М.П. Веропотвелян, д. мед. н., генеральный директор КП «МЦМГ і ПД ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг  
 Ю.С. Погуляй, біолог відділу молекулярної генетики лабораторії медико-генетичних досліджень КП «МЦМГ і ПД ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг  
 О.С. Саваровська, лікар лаборант-генетик відділу пренатальної цитогенетики КП «МЦМГ і ПД ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг

У статті представлені дані порівняльного аналізу 9 великих досліджень кариотипу завірмерлих вагітностей (ЗВ), опубліковані після 2000 р., а також результати власного дослідження ЗВ і медичних абортів (МА), виконаних у I триместрі вагітності.

**Мета дослідження:** оцінити поширеність і структуру хромосомних аномалій (ХА) серед спонтанних та індукованих репродуктивних втрат у I триместрі вагітності.

**Матеріали та методи.** За період з 1997 до 2019 рр. проведено кариотипування продуктів зачаття при ЗВ (n = 2020) у терміни 5–13 тижнів, отриманих від жінок із 7 областей Південно-Східного та Центрального регіонів України, і МА (n = 1572), виконаних у I триместрі вагітності.

**Результати.** Ефективність кариотипування матеріалу НБ склала 94%. Хромосомна патологія (ХП) склала 56,5% у матеріалі ЗВ і 5,4% у матеріалі МА; аутосомні трисомії — 51% від усієї ХП серед ЗВ і 48,2% від усієї ХП серед МА; триплоїдії — 17,8% і 15,3% у групах ЗВ і МА відповідно; тетраплоїдії — 8,67% і 12,9%; моносомія X — 12,9% і 10,6%; структурні перебудови — 5,5% і 10,6%; множинні трисомії — 3,2% і 3,5%, що співвідноситься з даними інших досліджень.

У представленому дослідженні відзначено значне переважаєння трисомій 15, 16, 22 хромосом над трисоміями 13, 18, 21 хромосом, а також велика частка диандридних триплоїдій у порівнянні з іншими дослідженнями. Встановлено відмінності в структурі ХА при анембріонії та ЗВ з наявністю ембріона — багаторазова перевага тетраплоїдій і структурних перебудов при анембріонії і трисомії 15 хромосоми, а також моносомії X за наявності ембріона. Відзначена асоціація молодого віку матері з вищою частотою триплоїдій серед ЗВ.

**Висновки.** Абсолютна більшість ХА серед ЗВ і МА виникає спорадично, за винятком частини структурних перебудов (робертсонських і реципрокних транслокацій). Аналіз результатів досліджень показав, що стандартне кариотипування, як і раніше, є вибором першої лінії при обстеженні продуктів зачаття при ЗВ.

**Ключові слова:** завірмерла вагітність, спонтанний аборт, медичний аборт, анембріонія, кариотип, хромосомна патологія.

## PREVALENCE AND SPECTRUM OF CHROMOSOME ABNORMALITIES AMONG SPONTANEOUS AND INDUCED EARLY REPRODUCTIVE LOSSES: 2020 MISCARRIAGES AND 1572 MEDICAL ABORTIONS

N.P. Veropotvelyan, MD, general director of the CE "Interregional Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis named after P.N. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih  
 Y.S. Pogulyay, biologist, Department of Molecular Genetics of Medical and Genetic Research Laboratory, CE "Interregional Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis named after P.N. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih  
 E.S. Savarovskaya, laboratory assistant, Department of Molecular Genetics, CE "Interregional Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnostics named after P.N. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih

This article presents the data of a comparative analysis of 9 large studies of non-developing pregnancies (NB) karyotype, published after 2000, as well as results of our own study of NB and medical abortion (MA), performed in the first trimester of pregnancy.

**Objective of the study:** to assess the prevalence and structure of chromosomal abnormalities (CA) among spontaneous and induced reproductive losses in the first trimester of pregnancy.

**Materials and methods.** From 1997 to 2019 karyotyping of concept products was carried out for NB (n = 2020) in terms of 5–13 weeks, obtained from women from 7 regions of the South-Eastern and Central regions of Ukraine, and MA (n = 1572) performed in the first trimester of pregnancy.

**Results.** The efficiency of NB material karyotyping was 94%. Chromosomal pathology (CP) was 56.5% in NB material and 5.4% in MA material; autosomal trisomies — 51% of all CP among NB and 48.2% of all CP among MA; triploidy — 17.8% and 15.3% in the NB and MA groups, respectively; tetraploidy — 8.67% and 12.9%; monosomy X — 12.9% and 10.6%; restructuring — 5.5% and 10.6%; multiple trisomies — 3.2% and 3.5%, that is consistent with the data of other studies.

In this study authors noted a significant predominance of 15, 16, 22 chromosomes trisomy over 13, 18, 21 chromosomes trisomy, as well as a large proportion of diandroid triploidies in comparison with other studies. Differences in the CA structure in anembryonic and NB with an embryo presence were established — multiple predominance of tetraploidies and structural rearrangements in anembryonic and trisomy 15 chromosome trisomy, as well as X monosomy in an embryo presence. An association of mother's young age with a higher incidence of triploidies among NB was noted.

**Conclusions.** The absolute majority of CA among NB and MA occurs sporadically, with exception of some structural rearrangements (robertsonian and reciprocal translocations). Our outcome analysis showed that standard karyotyping is still the first-line choice for examining the products of the concept of early pregnancy losses.

**Keywords:** early pregnancy losses, spontaneous abortion, medical abortion, anembryony, karyotype, chromosome abnormalities.