

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>

СЛУЧАЙ ГИПЕРТРИПЛОИДИИ У АБОРТУСА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ВОЛКОВ А.Н.^{1,2*}, НАЧЕВА Л.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме

Хромосомные аномалии считаются ведущей причиной прекращения развития эмбриона в ранние сроки беременности. Выявление и описание генетических аномалий, несовместимых с эмбриональным развитием, помогает разобраться в причинах неразвивающейся беременности и определить возможные способы профилактики или лечения пациенток. В статье описан случай гипертриплоидии у абортуса при кариотипе 70,XXY,+16. Хромосомная аномалия привела к замиранию беременности в сроке 4 недели, 5

дней. Клинический случай подчеркивает необходимость цитогенетического анализа abortного материала при репродуктивных неудачах.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, цитогенетический анализ, хромосомные аномалии, гипертриплоидия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Волков А.Н., Начева Л.В. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-5-1-99-102>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Волков А.Н. и др.

CASE REPORTS

HYPERTRIPLOIDY AS A CAUSE OF EARLY EMBRYONIC ARREST

ALEXEY N. VOLKOV^{1,2**}, LYUBOV V. NACHEVA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Chromosomal abnormalities are a leading cause of early embryonic arrest. Identification of genetic abnormalities incompatible with embryonic development significantly contributes to the understanding of early embryonic arrest causes and to the development of prevention strategies. Here we describe a case of hypertriploid abortus with 70, XXY,+16 karyotype. This chromosomal abnormality led to the early embryonic arrest at 4 weeks and 5 days of pregnancy.

The clinical report emphasizes the necessity for the cytogenetic analysis of abortion material in the patients who underwent a reproductive failure.

Keywords: early embryonic arrest, cytogenetic analysis, chromosomal abnormalities, hypertriploid abortus.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva. Hypertriploidy as a cause of early embryonic arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>

**Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Alexey N. Volkov et al.

Введение

Пренатальный период индивидуального развития человека является естественным «полигоном» для создания и апробации природой новых генетических комбинаций, поддерживающих пластичность вида в ходе адаптации к меняющимся условиям среды обитания. Одной из составляющих генетической изменчивости является мутационный процесс. Его интенсивность при гаметогенезе, оплодотворении и на ранних стадиях онтогенеза, по-видимому, чрезвычайно высока. Многочисленные цитогенетические исследования клеток спонтанных абортусов показывают, что более половины случаев самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 8 недель связаны с геномными и хромосомными мутациями, которые оказались несовместимыми с дальнейшим развитием эмбриона [1–6].

С учетом этого цитогенетический анализ абортного материала стал рутинной диагностической процедурой при выяснении причин неразвивающейся беременности. Выявление генетических аномалий в исследуемом биоматериале принято считать достаточной причиной выкидыша, а поиск дополнительных этиологических факторов в данном случае оказывается излишним.

Анализ спектра цитогенетических нарушений у абортусов является важной практической задачей медицинской генетики. Выявление и каталогизация генетических аномалий, несовместимых с эмбриональным развитием, помогает разобраться в причинах репродуктивных неудач и определить возможную тактику профилактики или лечения пациентов.

Клинический случай

Под наблюдением врачей находилась беременная женщина возрастом 33 года. Беременность 3-я по счету, в анамнезе 2 замершие беременности. Очередное ультразвуковое исследование выявило прекращение развития эмбриона в сроке 4 недели, 5 дней. Плодное яйцо без признаков деформации, располагалось в верхней трети матки, средний внутренний диаметр плодного яйца 12 мм, копчико-теменное расстояние – 3,5 мм, желточный мешок – 2 мм. Сердечная деятельность эмбриона не определялась. В ходе искусственного прерывания замершей беременности были получены образцы хориона, послужившие материалом для цитогенетического исследования.

Для сохранения тканей во время хранения и транспортировки использовали физиологический раствор с гепарином в качестве антикоагу-

лянта. В течение рабочей смены образец был доставлен в цитогенетическую лабораторию медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», где выполнялись дальнейшие этапы исследования. Отбор, гипотоническая обработка, фиксация ворсин хориона и приготовление препаратов осуществлялись согласно рекомендациям [7]. Цитогенетический анализ осуществлялся после дифференциального GTG-окрашивания препаратов. Порядок и критерии изучения метафазных хромосом соответствовали международным требованиям [8].

В соответствии с результатами исследования клеток ворсин хориона у абортуса определен мужской пол при гипертриплоидном кариотипе (70,XXY,+16). Помимо кратного увеличения числа хромосом до 3n присутствовала дополнительная хромосома 16 (рисунок 1). Очевидно, причиной прекращения развития беременности в данном случае стала выявленная хромосомная аномалия.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай представляет интерес прежде всего с фундаментальной биологической точки зрения. Необходимо понять, является ли выявленная у абортуса генетическая аномалия уникальным событием, присутствующим только данной беременности (или данной пациентке), и каковы ее возможные причины.

Опираясь на собственный опыт и данные предшествующих исследований, можно констатировать, что хромосомные аномалии являются ведущей причиной прекращения развития эмбриона в первом триместре беременности. Доля абортусов с аномальным кариотипом, установленная цитогенетиками медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», составляет 67,3% от всех изученных случаев [2]. Согласно данным других исследований, величина этого показателя находится в пределах 64 % – 74,7% [1, 3–6]. Очевидно, гаметогенез и оплодотворение у человека сопровождаются интенсивным мутагенезом, что является необходимым условием эволюционных преобразований кариотипа.

Анализ спектра хромосомных нарушений у абортусов, ранее исследованных в лаборатории медико-генетической консультации, показывает, что наиболее частой изолированной геномной мутацией является трисомия по 16 хромосоме, встречающаяся в 17,1% аномальных кариотипов.



Рисунок 1.

Кариотип абортуса с гипертриплоидией (70,XXY,+16)

Figure 1.

Karyotype of hypertriploid abortus (70,XXY,+16)

Данная хромосома также выявляется в сочетании с дополнительными хромосомами из других пар (при двойных анеуплоидиях) [2]. Установленная закономерность подтверждается результатами предшествовавших исследований других авторов [1, 3–5, 9].

Полипloidии, связанные с кратным увеличением числа гаплоидных наборов хромосом, являются частой находкой при цитогенетическом анализе абортного материала. При этом наиболее распространенной полипloidией является трипloidия. Частота трипloidных кариотипов среди генетически аномальных абортусов, по-видимому, находится в пределах 14–21 % [1, 3–5, 9], а по данным нашей лаборатории, она составляет 14,3% [2].

Обнаруженная в нашем случае гипертрипloidия может рассматриваться как сочетание двух независимых мутационных событий, произошедших в гаметах родителей или при оплодотворении. Ожидаемая частота такой гипертрипloidии должна быть пропорциональна частотам трисомии-16 и трипloidии, что определяет низкую встречаемость такой сочетанной мутации у абортусов. Нельзя также исключать возможность повышенного летального эффекта гипертрипloidии в ранние сроки беременности, что снижает вероятность обнаружения аномалии. Ранее о подобных случаях сообщалось лишь в единичных публикациях [10].

Принято считать, что мутации являются спорадическими и не поддаются ранней диагностике и контролю с учетом имеющихся в настоящее

время знаний и технических возможностей. Можно лишь обсуждать данные события post factum, а их следствие в виде замершей беременности рассматривать как «сброс» летальных генетических комбинаций. В такой ситуации обнаружение хромосомной аномалии у плода позволяет надеяться на отсутствие у женщины иных патологий, повлекших замирение беременности. Последующие беременности могут реализоваться вполне успешно. Напротив, отсутствие в эмбриональных клетках хромосомных нарушений побуждает продолжить поиск причин репродуктивной неудачи, что будет сопряжено с дополнительными обследованиями женщины и, возможно, терапевтическими процедурами.

Особое значение цитогенетический анализ эмбрионального материала приобретает в связи с расширением спектра вспомогательных репродуктивных технологий. Оптимальным является проведение анализа кариотипа эмбриона на предимплантационной стадии, что гарантирует отсутствие у него хромосомных аномалий и повышает шансы на нормальное вынашивание и деторождение. Невозможность повсеместного внедрения этой технологии делает цитогенетический анализ абортного материала полезным инструментом для выяснения возможных причин неудач при проведении процедур экстракорпорального оплодотворения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Цитогенетическое исследование дает ценную информацию для врача и позволяет наметить пути дальнейшего анализа и решения возникших репродуктивных проблем.

Литература / References:

1. Russo R, Sessa AM, Fumo R, Gaeta S. Chromosomal anomalies in early spontaneous abortions: interphase FISH analysis on 855 FFPE first trimester abortions. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(2):186-191. <https://doi.org/10.1002/pd.4768>
2. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):553-556 [Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(9):553-556. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
3. Тихомирова С.В., Диунов А.Г., Гурьев Д.Л., Нестулей С.Ю. Анализ аномалий кариотипа хориона при неразвивающейся беременности. *Медицинская генетика*. 2016;15(5(167)):45-47 [Tikhomirova SV, Diunov AG, Guriev DL, Nestuley SYu. Analysis of abnormalities of chorion karyotype in cases of non-developing pregnancy. *Medical Genetics*. 2016;15(5(167)):45-47. (In Russ.)]
4. Van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1951-1959. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.07.001>
5. Чиряева О.Г., Петрова Л.И., Садик Н.А., Дудкина В.С., Пендина А.А., Федорова И.Д., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;LVI(1):35-45 [Chiryayeva OG, Petrova LI, Sadik NA, Dudkina VS, Pendina AA, Fedorova ID, Kuznetsova TV, Baranov VS. Direct Cytogenetic Study of Chorionic Samples From The Arrested Pregnancy Tissues. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007; LVI(1):35-45. (In Russ.)]
6. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1724-1732. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg309>
7. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. *Цитогенетика эмбрионального развития человека*. СПб.: Издательство Н-Л; 2007 [Baranov VS, Kuznetsova TV. *Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka*. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2007. (In Russ.)]
8. Shaffer LJ, McGowan-Jordan J, Schmid M. *ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013)*. Basel: Karger; 2013.
9. Jacobs P, Hassold T. The origin of numerical chromosome abnormalities. *Adv. Genet.* 1995;33:101-133. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(08\)60332-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(08)60332-6)
10. Jobanputra V, Sobrino A, Kinney A, Kline J, Warburton D. Multiplex interphase FISH as a screen for common aneuploidies in spontaneous abortions. *Human Reproduction*. 2002;17(5):1166-1170. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.5.1166>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии; с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), биолог медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский 22).

Вклад в статью: цитогенетический анализ, подготовка иллюстративного материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Начева Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Статья поступила: 22.11.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Biologist, Department of Genetic Counseling Unit, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Avenue, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: performed the cytogenetic analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Received: 22.11.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.