

УДК 612.014.24-076.5

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ III: ЧИСЛОВЫЕ АНОМАЛИИ КАРИОТИПА ЧЕЛОВЕКА

ВОЛКОВ А.Н.^{1*}, РЫТЕНКОВА О.И.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» г. Кемерово, Россия

Резюме

Числовые аномалии кариотипа являются следствием геномных мутаций. В отличие от генных и хромосомных аномалий, геномные мутации не приводят к нарушению структуры ДНК или хромосом. Причиной числовых изменений кариотипа является нарушение механизма расхождения хромосом в ходе мейоза или митоза. Как и прочие мутации, геномные мутации являются естественным механизмом повышения генетического разнообразия у потомства. При этом у человека обычно наблюдаются негативные эффекты любых численных отклонений от нормы, по этой причине цитогенетическое исследование анеуплоидий является важным диагностическим инструментом в медицинской генетике.

Изменение числа половых хромосом обычно не является летальным. Спектр выявляемых отклонений у носителя – от непостоянных нарушений репродукции при нормальном фенотипе до пороков развития некоторых внутренних органов, бесплодия и тяжелых интеллектуальных нарушений. Анеуплоидии аутосом всегда несут угрозу жизни и здоровью. Совместимыми с живорождением являются только аутосомные трисомии по 13, 18, 21 и 22 хромосомам, имеются единичные сообщения о рождении детей с полиплоидиями. При этом прогноз жизни относительно благоприятный только в случае с трисомией 21, приводящей к формированию синдрома Дауна. Прочие анеуплоидии обычно приводят к спонтанному прерыванию беременности в ранние сроки и регистрируются в образцах абортного материала.

В связи с этим цитогенетический анализ хро-

мосомных анеуплоидий применяется для установления генетических причин аномалий и пороков развития в постнатальном периоде, задержки речевого и психомоторного развития, нарушения репродукции у взрослых. Особое значение имеет цитогенетический анализ кариотипа эмбрионов в пренатальном периоде. В предлагаемой лекции анализируется механизм формирования геномных мутаций и их разнообразие. Рассматриваются возможные медицинские последствия наличия различных типов анеуплоидий. Вниманию читателя предлагаются синдромы, связанные с изменением числа хромосом в кариотипе. Описание иллюстрируется реальными изображениями кариотипов пациентов.

Лекция ориентирована, прежде всего, на студентов медико-биологических специальностей, молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности цитогенетические методы исследований, и врачей, сталкивающихся с необходимостью анализировать и интерпретировать результаты цитогенетического анализа. Для усвоения обсуждаемого материала рекомендуется ознакомление с предыдущей лекцией цикла.

Ключевые слова: цитогенетический анализ, кариотип, геномные мутации, анеуплоидии

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства

Для цитирования:

Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. ЧАСТЬ III: числовые аномалии кариотипа человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3): 85-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Волков А.Н., Рытенкова О.И.

LECTURES

CYTOGENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART III: NUMERICAL ALTERATIONS OF HUMAN KARYOTYPE

ALEXEY N. VOLKOV ^{1*}, OKSANA I. RYTENKOVA ²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►**Abstract**

Numerical abnormalities of karyotype are the result of genome mutations. Unlike gene and chromosomal abnormalities, genome mutations do not disrupt the structure of DNA or chromosomes. The cause of numerical changes in the karyotype is a violation of the mechanism of chromosome segregation during meiosis or mitosis. Like other mutations, genome mutations are a natural mechanism for increasing of genetic diversity in offspring. At the same time, humans usually have negative effects of any numerical deviations from the norm, for this reason, cytogenetic examination of aneuploidies is an important diagnostic tool in medical genetics.

A change in the number of sex chromosomes is usually not lethal. The spectrum of detected deviations in the carrier is from inconstant impairment of reproduction but a normal phenotype to malformations of some internal organs, infertility and severe intellectual disabilities. Aneuploidies of autosomes are always a threat to life and health. Only autosomal trisomies on chromosomes 13, 18, 21 and 22 are compatible with live birth, there are solitary reports of the birth of children with polyploidies. At the same time, the prognosis of life is relatively favorable only in the case of trisomy 21, leading to the formation of Down syndrome. Other aneuploidies usually lead to spontaneous termination of pregnancy in the early stages and are discovered in samples of abortion material.

In this regard, cytogenetic analysis of chromosomal aneuploidies is used to establish the genetic cause of anomalies and malformations in the postnatal period, delays in speech and psychomotor development, reproduction disorders in adults. Of particular importance is the cytogenetic analysis of the karyotype of embryos in the prenatal period. The proposed lecture analyzes the mechanism of formation of genomic mutations and their diversity. The possible medical consequences of the presence of various types of aneuploidies are considered. To the reader attention is offered syndromes associated with a change in the number of chromosomes in the karyotype. The description is illustrated by real images of patient karyotypes.

The lecture is aimed primarily at students of medical and biological specialties, young specialists who plan to use cytogenetic research methods in their practical activities, and doctors who are faced with the need to analyze and interpret the results of cytogenetic analysis. To assimilate the material under discussion, it is recommended to familiarize yourself with the previous lecture of the cycle.

Keywords: cytogenetic analysis, karyotype, genome mutations, aneuploidies

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova. Cytogenetic techniques in current biomedical research. PART III: numerical alterations of human karyotype. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(3): 85-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>

***Corresponding author:**

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

©Dr. Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova.

Введение

Числовые изменения кариотипа биологического вида относят к так называемым геномным мутациям. При этом речи не идет о каких-либо структурных нарушениях хромосом. Нормальный кариотип, характерный для типичной клетки данного организма, называется эуплоидным. Любые изменения числа хромосом будут считаться анеуплоидиями. Хромосомы каждой пары нормальной диплоидной клетки по определению находятся в состоянии дисомии. Потеря одной хромосомы приводит к формированию моносомии, а утрата обеих – к нуллизомии. Появление одной дополнительной хромосомы приводит к трисомии, двух – к тетрасомии и т.д. Частным случаем анеуплоидии является полиплоидия, при которой увеличивается число всех хромосом кариотипа. Так, при триплоидии вместо стандартного диплоидного хромосомного набора $2n$ (у человека – $2n=46$) наблюдается $3n$ хромосом (у человека – $3n=69$) или, иначе говоря, выявляется трисомия по каждой хромосоме [1–5].

Геномные мутации являются таким же естественным событием как генные и хромосомные мутации. Это позволяет говорить об их необходимом участии в постоянной модификации генома биологических видов в ходе эволюции. Сам процесс становления диплоидного кариотипа взамен гаплоидного может рассматриваться как ключевое эволюционное событие, повысившее надежность генетического аппарата и открывшее новые возможности для комбинативной изменчивости.

Анализ случаев различных анеуплоидий у человека показывает, что численные аномалии хромосом имеют широкий спектр физиологических и морфологических эффектов – от самопроизвольного прекращения развития организма в пренатальном периоде до практически нейтральных проявлений в постнатальном периоде. Общей закономерностью является неблагоприятный прогноз жизни и здоровью при численных аномалиях аутосом и относительно мягкие или корригируемые медицинскими средствами аномалии при анеуплоидиях половых хромосом [6–30]. В данной лекции будут рассмотрены механизмы формирования числовых аномалий кариотипа человека, их разнообразие, влияние на здоровье и возможности цитогенетического анализа при исследовании таких геномных мутаций.

Механизм формирования геномных мутаций

Как было отмечено в предыдущей лекции, для формирования хромосомных мутаций необходим разрыв хромосом(ы) с последующим воссоединением их свободных концов. Для генных мутаций также характерно изменение химической структуры нуклеиновой кислоты. Очевидно, что внешние факторы, способные физически воздействовать на первичную структуру ДНК, будут являться потенциальными мутагенами, вызывая мутации двух перечисленных типов. С этой точки зрения геномные мутации можно рассматривать как обособленное явление, так как при этом не наблюдается каких-либо структурных изменений в самих хромосомах.

Наиболее частой причиной геномных мутаций является нарушение процесса сегрегации (расхождения) хромосом в ходе клеточного деления. Данные события могут происходить как в мейозе, так и в митозе. При нарушении расхождения хромосом в мейозе образуются анеуплоидные гаметы, которые в случае оплодотворения дают анеуплоидные зиготы [2–4]. Такая зигота при дальнейшем дроблении порождает генетически аномальные бластомеры (т.е. все будущие клетки зародышевой линии и соматические клетки) (**рисунок 1**). Организм, развивающийся из таких клеток, будет иметь полную, или регулярную, анеуплоидию. Симптомы хромосомной аномалии будут выражены в наибольшей степени.

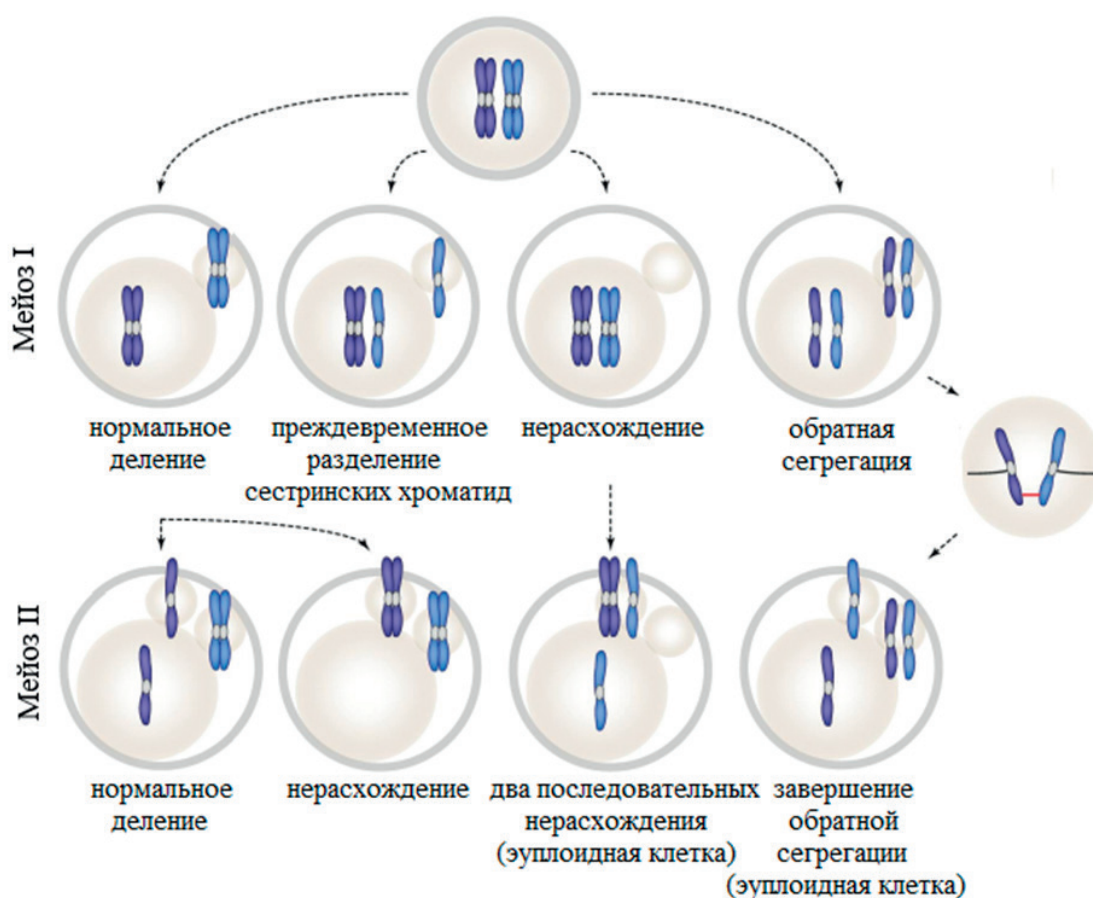
Нарушение сегрегации хромосом может произойти и на более поздних стадиях индивидуального развития, начиная с первого деления зиготы. При этом доля образующихся анеуплоидных клеток может варьировать, что определяет разную степень фенотипического проявления произошедшей мутации [1, 5]. Так, в случае нерасхождения хромосом в ходе митотического деления одного из двух бластомеров ожидаемая доля генетически несбалансированных клеток составит 50%. В дальнейшем это соотношение может измениться в пользу нормальных клеток, если часть анеуплоидных бластомеров перестанет функционировать и погибнет. В общем, чем позднее происходит нарушение расхождения, тем меньшая доля клеток организма будет поражена и тем слабее будут выражены проявления генетической аномалии. Считается, что при соотношении нормальных и аномальных клеток 10/1 фенотипические признаки геномной мутации могут быть неразличимы. Организм, имеющий клоны нормальных и генетически ано-

Рисунок 1.

Нарушения расхождения хромосом в мейозе, ведущие к формированию анеуплоидных клеток [2]

Figure 1.

Nondisjunction of chromosomes in meiosis, leading to the formation of aneuploid cells [2]



мальных клеток, называется мозаичным. Так же будет называться и форма соответствующей хромосомной аномалии.

Помимо указанных нарушений расхождения хромосом, ведущих к анеуплоидиям, обнаружены и другие механизмы их формирования. В ряде случаев сегрегация имеет место, но происходит несвоевременно или неправильно. Например, иногда происходит преждевременное разделение сестринских хроматид уже в первом делении мейоза. С другой стороны, несколько последовательных ошибок сегрегации могут нивелировать взаимный эффект с восстановлением сбалансированного гаплоидного карриотипа в конечной клетке [1–5].

Для объяснения обсуждаемых аномалий необходимо знать молекулярный механизм взаимодействия и разделения гомологичных хромосом и сестринских хроматид при делении. На протяжении длительного времени они связаны белками-когезинами, а при формировании веретена деления к центромерной части хроматид присоединяются микротрубочки. Дальнейшее сокращение микротрубочек приведет к разделению хромосом или хроматид, но толь-

ко в том случае, если при этом происходит синхронное разрушение когезиновых замков. Если прочность связи между хромосомами или хроматидами преобладает над напряжением, развиваемым микротрубочками, наблюдается нерасхождение элементов. Напротив, при преждевременном разрушении когезиновых комплексов может происходить несвоевременный распад хромосом на хроматиды.

Известно, что вероятность всех типов нарушения деления клетки увеличивается с возрастом. Генетический анализ ооцитов у женщин разных возрастных групп позволил выявить действие всех перечисленных механизмов формирования анеуплоидий. При этом частота преждевременного разделения хроматид с возрастом увеличивается наиболее заметно и с какого-то момента начинает преобладать над нерасхождением хромосом и хроматид. Исследователи склонны приписывать это постепенной утратой хромосомами когезинов без их своевременного восстановления. Кроме того, по мере старения клетки возникают ошибки формирования веретена деления, что повышает частоту нерасхождения хромосом в ооцитах [2].

Считается, что груз геномных мутаций у человека на стадии гаметогенеза и раннего пренатального развития очень велик. До 30% ооцитов и до 2,5% сперматозоидов могут иметь анеуплоидный кариотип вследствие нарушения сегрегации хромосом в предшествовавших делениях. Доля клеток с несбалансированным кариотипом в раннем эмбриогенезе ожидаемо увеличивается [2]. Теоретически, вероятность формирования хромосомных аномалий должна возрасти пропорционально общему количеству клеточных циклов. Однако, благодаря естественному отбору и избирательной элиминации, частота аномальных кариотипов у новорожденных минимальна.

Через все стадии внутриутробного отбора легче проходят эмбрионы с числовыми аномалиями половых хромосом. Аномалии числа аутосом в кариотипе в основном не совместимы с жизнью. Одной из важнейших задач цитогенетики человека является отслеживание мутационных событий на разных стадиях онтогенеза с целью установления генетических причин нарушения развития или гибели организма. Полученные данные необходимы для анализа здоровья, оптимизации медицинской помощи населению, определения рисков здоровью и жизни, а в некоторых случаях – и для предупреждения рождения потомства с грубыми и(или) летальными пороками развития.

Числовые аномалии половых хромосом у человека

Наиболее распространенные синдромы с аномалиями числа половых хромосом включают синдром Клайнфельтера (47,XXY), синдром Тернера (45,X), синдром дисомии по Y-хромосоме

(47,XYY) и синдром трисомии по X-хромосоме (47,XXX). Данные аномалии встречаются как в полной форме, так и в мозаичных вариантах, в сочетании с нормальными клетками в одном организме. Кроме того, у отдельных пациентов наблюдается увеличение числа X- или Y-хромосом по сравнению с типовым патологическим кариотипом. Суммарная популяционная частота перечисленных аномалий составляет приблизительно 1 на 400 новорожденных [6].

Синдром Клайнфельтера, вероятно, является наиболее распространенной хромосомной болезнью среди мужчин с оценочной частотой 0,1-0,2% в общей популяции и около 3% среди мужчин с бесплодием [7]. В наиболее типичном случае кариотип пациента 47,XXY (рисунок 2). Количество X-хромосом может быть и больше, при этом тяжесть клинических проявлений болезни усиливается, а отклонения в строении гениталий выявляются даже в пренатальном периоде в ходе УЗ-обследования плода. Для носителей аномалии характерна общая феминизация облика, гинекомастия, метаболические нарушения. Практически все имеют проблемы с обучением и поведением вследствие отклонений в развитии головного мозга [7–10]. Из-за неспецифического характера нарушений большая часть пациентов остается нераспознанной до пубертатного периода или даже возраста вступления в брак. Наиболее острой проблемой таких мужчин является нарушение развития семенников и сопутствующие этому азооспермия и бесплодие. Благодаря усилиям современной репродуктивной медицины часть пациентов с синдромом Клайнфельтера стала способна иметь потомство [7, 11].

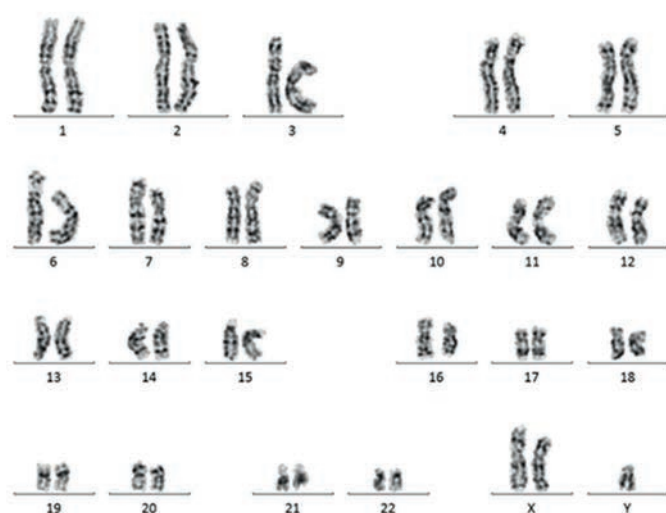


Рисунок 2.

Кариотип и фенотип пациента с синдромом Клайнфельтера

Figure 2.

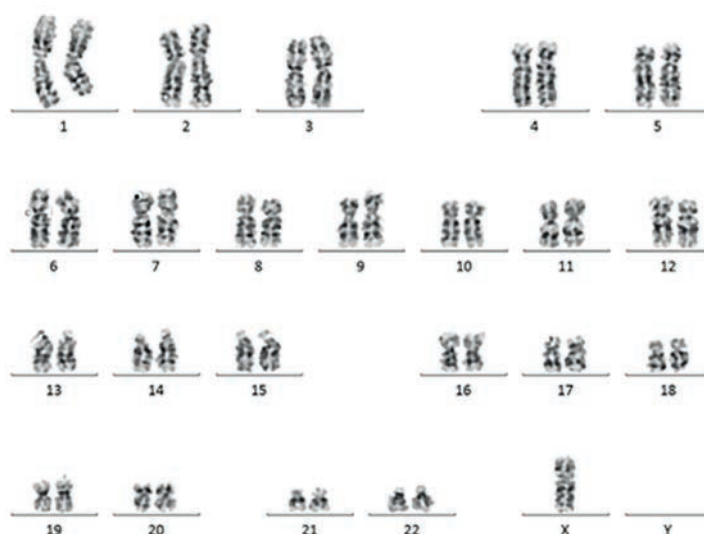
Karyotype and phenotype of a patient with Klinefelter syndrome

Рисунок 3.

Кариотип и фенотип пациентки с синдромом Тернера

Figure 3.

Karyotype and phenotype of a patient with Turner syndrome



Если дополнительная X-хромосома в мужском кариотипе способствует общей феминизации организма, то потеря одной X-хромосомы существенно нарушает нормальное развитие женского организма, особенно в части развития репродуктивной системы, и формирует типичный облик пациента с синдромом Тернера (рисунок 3). Суммарная частота аномалии оценивается в 1:1500-2500 у женщин, что сопоставимо с частотой предыдущего синдрома [6, 12].

Фенотип больных характеризуется низким ростом, широкой и уплощенной грудной клеткой, характерной крыловидной складкой на шее, выраженными лицевыми дисморфиями. Аномалии внутренних органов более выражены, чем при синдроме Клайнфельтера: часто встречаются пороки сердечно-сосудистой системы, почек. Отмечается дисфункция эндокринных органов [13]. Поражение репродуктивной системы имеет разную степень выраженности, вплоть до формирования фиброзного тяжа вместо гонад, матка обычно сильно редуцирована. Очевидно, что все женщины с синдромом Тернера страдают аменореей и имеют первичное бесплодие.

Когнитивная функция у пациенток находится на среднем уровне, с хорошими вербальными способностями, но с отставанием в формировании пространственно-визуальных навыков, абстрактным мышлением и скорости выполнения действий. Отмечается дефицит внимания, гиперактивность и высокая тревожность. Все это препятствует достижению высоких успехов в обучении, создает проблемы в эмоциональной

сфере, усложняет социализацию [12, 13].

Синдром полисомии по Y-хромосоме, по разным данным, встречается с частотой 1 на 1000-5500 мужчин [6, 9, 14]. Абсолютное большинство выявленных лиц имеет хромосомный набор 47,XYY с одной добавочной Y-хромосомой, хотя встречаются также носители большего их числа, а также пациенты с мозаичной формой анеуплоидии. Из-за нечеткости клинических симптомов аномалии (и во многих случаях их отсутствии) идентификация и учет носителей мутации затруднительны. Наиболее частыми признаками полисомии Y являются высокий рост пациентов, задержка речевого и интеллектуального развития, сложности в обучении, повышенный риск отклонений в поведении [10, 15].

Большинство (около 85%) мужчин с кариотипом 47,XYY выявляются генетиками не на основании фенотипических отклонений, а в связи с возникающей репродуктивной проблемой. При этом средний возраст таких пациентов составляет около 17 лет. Хотя многие носители аномалии способны иметь детей, риск бесплодия в этой группе в 4 раза превышает популяционный. Многочисленные исследования показали, что показатели спермограммы у мужчин с добавочными Y-хромосомами варьируют от нормоспермии до азооспермии, часто с повышенным уровнем хромосомных аномалий [16, 17].

Синдром трисомии по X-хромосоме, или трипло-X, встречается с приблизительно частотой 1:1000 среди лиц женского пола [6, 14]. Как и в предыдущем случае, носительницы

аномалии часто остаются нераспознанными на протяжении всей жизни, поскольку не обладают специфическими фенотипическими признаками. Наблюдения за динамикой раннего развития девочек с кариотипом 47,XXX часто показывают высокий темп роста и физического развития. В отдельных случаях выявляются лицевые дисморфии, гипотония, клинодактилия, аномалии уrogenитальной системы. Взрослые женщины с синдромом трипло-Х часто характеризуются высоким ростом и несколько сниженной массой тела. Заметных анатомических и физиологических отклонений, как правило, не выявляется. Половое развитие и дальнейшее воспроизводство у большинства протекают нормально [19].

Общепризнанно, что речевое и общее интеллектуальное развитие пациенток с полисомией по Х-хромосоме обычно замедленное. В детском и подростковом возрасте они имеют дефицит произвольного внимания, более застенчивы, склонны отказываться от кооперации, предрасположены к тревожности, депрессии, психотическим расстройствам. С этого момента носительницы аномалии могут начать испытывать трудности с обучением, коммуникацией и социализацией. У многих выявляются проблемы с пространственной координацией, неуклюжесть в движениях, что для многих становится препятствием для активного участия в творческой и спортивной деятельности [10, 18].

Таким образом, изменение числа половых хромосом в кариотипе обычно не сопровождается тяжелыми и(или) несовместимыми с жизнью пороками развития, хотя такие анеуплоидии нередко регистрируются при цитогенетическом исследовании материала от спонтанных абортусов. В ряде случаев носители аномалий фенотипически неотличимы от прочих индивидуумов. Наиболее универсальными отклонениями являются задержка психомоторного развития, когнитивные нарушения той или иной степени, умственная отсталость, девиантное поведение и пр. Могут обнаруживаться аномалии сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения. Однако основным поводом обращения к врачу-генетику у таких лиц являются репродуктивные нарушения.

Аутосомные анеуплоидии – угроза жизни и здоровью человека

В отличие от предыдущей группы хромосомных аномалий, анеуплоидии аутосом явля-

ются острой медицинской проблемой, так как сопровождаются тяжелыми пороками развития и снижением жизнеспособности носителей. Большинство подобных аномалий приводит к раннему прекращению развития беременности и спонтанному аборту в период до 7–9-й недели беременности [19, 20]. Из всех возможных числовых аномалий аутосом у новорожденных регистрируются только трисомии по 13, 18, 21 и 22 хромосомам. Имеются единичные сообщения о рождении детей с полиплоидиями. Во всех случаях фиксируются многочисленные пороки развития различных систем органов, обычно несовместимые с дальнейшим развитием плода. Так, медиана продолжительности жизни новорожденных с кариотипом 47,XX,+22 или 47,XY,+22 составляет лишь 4 дня [21]. Внимание медицинских генетиков в основном сосредоточено на трисомиях по 13, 18 и 21 хромосомам, совместимых с жизнью.

Трисомия по 21 хромосоме, вызывающая в постнатальном периоде синдром Дауна, является наиболее частой числовой аномалией аутосом у новорожденных обоих полов. Популяционная частота мутации составляет около 1:800. По современным данным, 96% случаев связаны с полной или регулярной формой трисомии (**рисунок 4**); 3–4% пациентов являются носителями деривативной хромосомы, возникшей в результате робертсоновской транслокации с участием хромосомы 21; наконец, 1–2% больных имеют мозаичный вариант с клонами нормальных и аномальных клеток [22].

Для новорожденных с синдромом Дауна характерны специфические морфологические признаки: увеличенный язык (макроглоссия), монголоидный разрез глаз, широкая и плоская переносица, орбитальный гипертелоризм, хорошо заметные шейные (воротниковые) складки и др. При этом у большинства детей отмечаются многочисленные врожденные пороки развития, которые требуют немедленного медицинского вмешательства. Это, прежде всего, пороки сердца и крупных артерий. Недостаточность дыхательной системы выражается в относительном укорочении дыхательных путей, стенозе трахеи, что в сочетании с микрогнатией и макроглоссией создает условия для развития обструктивной болезни дыхательных путей и может вызвать апноэ сна с летальным исходом. Другим следствием дыхательной недостаточности является высокий риск инфекционных заболеваний на всем протяжении жизни больных [22, 23].

Рисунок 4.

Кариотип и фенотип
пациента с синдро-
мом Дауна

Figure 4.

Karyotype and pheno-
type of a patient with
Down syndrome



Более половины пациентов испытывают проблемы с эндокринной системой, в частности – снижение функции щитовидной железы. Это отчасти может объяснить склонность пациентов к ожирению, а также нарушение психомоторного и интеллектуального развития. С другой стороны, частыми являются аутоиммунные состояния, включая болезнь Хашимото, диабет 1 типа, ювенильный идиопатический артрит и др. У пациентов с синдромом Дауна часто встречается нарушение гемопоэза: транзиторные миелопролиферативные расстройства в младенчестве и железодефицитная анемия в детском возрасте. Отмечается повышенная заболеваемость лейкемией. Функция иммунитета, как правило, снижена [22].

Все без исключения носители трисомии 21 демонстрируют нарушения психомоторного развития, умственную отсталость, когнитивные расстройства. Кроме того, большинство пациентов испытывают проблемы со слухом и зрением. Все это объясняет безрезультатность обучения в большинстве случаев, трудности с социализацией, неспособность к самообслуживанию. Большинство пациентов, доживших до 40 лет, имеют гистопатологические признаки болезни Альцгеймера и быстро прогрессирующую деменцию. Хотя успехи современной медицины помогают устранить или компенсировать многие пороки развития у больных синдромом Дауна, продолжительность жизни в этой группе в среднем на 18 лет меньше, чем в общей популяции [23]. При этом пораженные лица на протяжении всей жизни нуждаются в опеке со стороны родных и(или) социальных служб.

Прогноз жизни и здоровья у пациентов с синдромом Эдвардса (кариотип 46,XX,+18 или 46,XY,+18) и синдромом Патау (кариотип 46,XX,+13 или 46,XY,+13) пессимистичный (рисунок 5). Новорожденные с синдромом Эдвардса в основном погибают в течение первых двух недель жизни, и лишь 8–10% младенцев доживают до конца первого года жизни [24]. Продолжительность жизни пациентов с синдромом Патау составляет 7–10 дней, 90% новорожденных умирает в течение первого года [25]. Встречаемость двух трисомий среди новорожденных около 1/8000 и менее 1/12000 соответственно. При этом частота аномалии в раннем пренатальном периоде значительно выше. Ее дальнейшее снижение происходит вследствие естественной гибели эмбрионов и самопроизвольного выкидыша в ранние сроки беременности, а также в результате медицинских аборт, проводимых по результатам пренатальной генетической диагностики состояния плода [26].

В обоих случаях у новорожденных наблюдаются задержка роста и развития, гипотония, многочисленные аномалии и пороки органов. Наиболее универсальными фенотипическими маркерами патологии являются микрогнатия, орбитальный гипертелоризм, страбизм, эпикант, низко расположенные и деформированные ушные раковины, короткая шея, заметные шейные складки, флексорная деформация пальцев и др. Часто выявляются пороки сердца, паховая и пупочная грыжи. У младенцев мужского пола обычно наблюдается крипторхизм.

Вместе с тем есть и специфические признаки, позволяющие различить две анеуплоидии

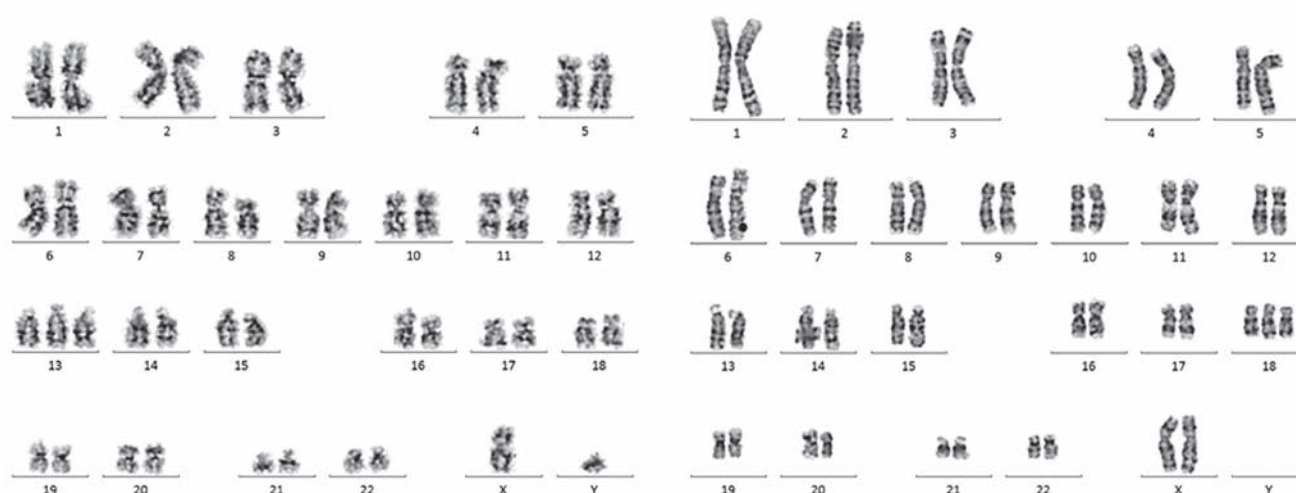


Рисунок 5.

Кариотипы с трисомией по 13 (слева) и 18 (справа) хромосомам

Figure 5.

Karyotypes with trisomies on 13 (left) and 18 (right) chromosomes

до проведения подтверждающего цитогенетического исследования. Для носителей трисомии 18 более характерен вытянутый череп, укороченная грудина, «стопа-качалка» с выступающей пяточной костью. При трисомии 13 чаще наблюдается микроцефалия, голопрозэнцефалия, аномалии глаз (микрофтальмия, колобома), расщелина неба, полидактилия.

Основными угрозами жизни для пациентов с аутосомными трисомиями являются врожденные пороки сердца, дыхательная недостаточность, поражение головного и спинного мозга. Многие пациенты нуждаются в хирургических операциях по поводу атрезии пищевода и других аномалий пищеварительной системы. Многолетний анализ выживаемости носителей полных трисомий по 13 и 18 хромосомам показывает, что, несмотря на очевидный прогресс реаниматологии и экстренной хирургии новорожденных, появление современных протоколов ухода за тяжелыми больными и соответствующего опыта, ожидаемая продолжительность жизни большинства больных данной группы (более 90%) по-прежнему едва превышает 1 год [26, 27].

В связи с этим в большинстве развитых стран запущены программы по пренатальному скринингу аутосомных трисомий и других аномалий плода различного генеза с целью их раннего выявления и прекращения беременности. Данный подход позволяет сохранить социальное и психологическое благополучие в семьях, где могли бы родиться дети с тяжелыми и(или) неизлечимыми пороками развития. При этом также существенно снижается генетический груз в популяции, уменьшается материально-техническая нагрузка на систему здравоохранения и общество в целом [28, 29]. Опыт

проведения скрининга показывает совпадение интересов государственной системы здравоохранения и участниц, так как более 85% беременных женщин принимают решение о прекращении беременности при выявлении хромосомных аномалий у плода [30].

Геномные мутации и проблема невынашивания беременности

Говоря о геномных мутациях у человека, нельзя обойти стороной вопрос женской репродукции. Дело в том, что хромосомные аномалии, по-видимому, являются основной причиной спонтанного прерывания беременности у женщин в сроке до 7–8 недель. Многочисленные исследования показывают, что более четверти всех беременностей не завершаются деторождением по разным причинам. Основные потери эмбрионов происходят в ранние сроки. При этом до 70% образцов спонтанных абортусов несут хромосомные аномалии. Очевидно, это является следствием интенсивного мутационного процесса у человека как биологического вида на данном этапе онтогенеза. Неудачные генетические комбинации элиминируются естественным образом задолго до рождения [19, 20].

Цитогенетическое исследование абортного материала представляет большой практический и научный интерес. Выявление структурных хромосомных аномалий у плода дает повод для проведения цитогенетического обследования родителей с целью установления возможного носителя в семье и анализа медицинских рисков для последующих беременностей. В случае выявления числовых аномалий кариотипа прогноз для последующих беременностей обычно оптимистичный, так как такие мутации считаются спонтанным событием и, вероятнее все-

го, не связаны с какими-либо функциональными репродуктивными нарушениями у супругов.

С фундаментальной биологической точки зрения исследование хромосомных аномалий в абортном материале интересно, так как позволяет раскрыть особенности функционирования кариотипа на разных этапах онтогенеза человека. Обращает на себя внимание широкий спектр хромосомных и геномных мутаций, приводящих к внутриутробной гибели эмбриона (таблица 1). Фактически, любая трисомия может оказаться летальной в течение беременности. Это касается как анеуплоидий по половым хромосомам, так и аутосомам. Дальнейшее развитие эмбриона зависит от сочетания различных эндогенных и экзогенных факторов. Однако непереносимое условие – сохранение дисомии по всем хромосомам за исключением половых, а также хромосом 13, 18, 21 и 22.

Вместе с тем, полное отсутствие в изученном материале моносомий по аутосомам может свидетельствовать о наличии внутриутробной гибели эмбрионов на еще более ранних стадиях развития, что с трудом поддается учету и цитогенетическому исследованию. Среди эмбрионов, преодолевших этот этап отбора, остается

минимальное количество носителей хромосомных аномалий несовместимых с жизнью.

Для того чтобы объяснить столь значительный вклад хромосомных нарушений в прекращение развития эмбриона, необходимо принять во внимание срок замирания беременности. По нашим данным, средняя величина этого показателя составляет 6,6 недель при предельных значениях 4 - 13 недель [19]. Этот период совпадает со временем раннего (активного) органогенеза. Происходит закладка осевого комплекса (хорда, нервная трубка, сомиты), выделение и формирование зачатков практически всех органов и систем, формирование дефинитивной плаценты. Очевидно, нарушение четкой работы наследственного аппарата из-за хромосомных аномалий в этой период может послужить достаточной причиной для прекращения дальнейшего развития эмбриона.

В заключение данной лекции следует отметить, что цитогенетическое исследование остается «золотым стандартом» изучения хромосом человека в норме и при патологиях. Основными показателями для проведения такого анализа являются пороки развития в постнатальном периоде, нарушение речевого и психомоторного развития

Таблица 1.

Частота различных хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности [19]

Table 1.

Frequency of various chromosomal abnormalities in non-developing pregnancy [19]

Тип аномалии Anomaly type	Частота среди всех аномалий Frequency among all anomalies n (%)
простые анеуплоидии, в т.ч.: simple aneuploidies, including:	24 (68,6)
47,XX,+16 и 47,XY,+16	6 (17,1)
45,X	3 (8,6)
47,XXY	2 (5,7)
47,XX,+2 и 47,XY,+2	2 (5,7)
47,XX,+8	2 (5,7)
47,XX,+13	2 (5,7)
47,XX,+3	1 (2,9)
47,XX,+6	1 (2,9)
47,XX,+7	1 (2,9)
47,XX,+15	1 (2,9)
47,XY,+18	1 (2,9)
47,XY,+21	1 (2,9)
47,XY,+22	1 (2,9)
двойные анеуплоидии, в т.ч.: double aneuploidies, including:	3 (8,6)
48,XX,+16,+18	1 (2,9)
48,XY,+16,+20	1 (2,9)
48,XY,+16,+21	1 (2,9)
полиплоидии, в т.ч.: polyploidies, including:	6 (17,1)
69,XXX и 69,XXY	5 (14,3)
92,XXYY	1 (2,9)
хромосомные аберрации, в т.ч.: chromosome aberrations, including:	2 (5,7)
mos47,XY,+mar[9]/46,XY[11]	1 (2,9)
46,XY,der(14)t(14;15)(p11;q22),mat	1 (2,9)

у детей, бесплодие у взрослых. Сочетание классического цитогенетического анализа с современными методами пренатальной диагностики позволяет изучить кариотип даже во внутриутробном периоде онтогенеза. Это исследование является ключевым этапом пренатального скрининга,

направленного на выявление тяжелых пороков развития эмбриона и плода. Таким образом, цитогенетический анализ и сопутствующие медицинские технологии дают уникальную возможность изучения генетического здоровья не только нынешнего, но и грядущего поколения.

Литература:

1. Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):493-504. <https://doi.org/10.1038/nrg3245>
2. Wartosch L, Schindler K, Schuh M, Gruhn JR, Hoffmann ER, McCoy RC, Xing J. Origins and mechanisms leading to aneuploidy in human eggs. *Prenat Diagn.* 2021;41(5):620-630. <https://doi.org/10.1002/pd.5927>
3. Thomas C, Cavazza T, Schuh M. Aneuploidy in human eggs: contributions of the meiotic spindle. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(1):107-118 <https://doi.org/10.1042/BST20200043>
4. Bell AD, Mello CJ, Nemesh J, Brumbaugh SA, Wysoker A, McCarroll SA. Insights about variation in meiosis from 31,228 human sperm genomes. *Nature.* 2020;583(7815):259-264. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2347-0>
5. Shi Q, Qiu Y, Xu C, Yang H, Li C, Li N, Gao Y, Yu C. Next-generation sequencing analysis of each blastomere in good-quality embryos: insights into the origins and mechanisms of embryonic aneuploidy in cleavage-stage embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(7):1711-1718. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01803-9>
6. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of Turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0976-2>
7. Shiraiishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol.* 2019;18(2):140-150. <https://doi.org/10.1002/rmb.12261>
8. Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(2):100-107. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5121>
9. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Лысенко Д.И., Луговой К.А. Цитогенетика репродуктивных нарушений у мужчин. *Медицина в Кузбассе.* 2017;16(1):18-23.
10. Bouw N, Swaab H, Tartaglia N. The impact of sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY) on early social cognition: social orienting, joint attention, and theory of mind. *Arch Clin Neuropsychol.* 2022;37(1):63-77. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab042>
11. Chen W, Bai MZ, Yang Y, Sun Di, Wu S, Sun J, Wu Y, Feng Y, Wei Y, Chen Z, Zhang Z. ART strategies in Klinefelter syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(9):2053-2079. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01818-2>
12. Huttaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):126-134. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31687>
13. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of recent developments in Turner syndrome research. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(11):138. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110138>
14. Samango-Sprouse C, Kirkizlar E, Hall MP, Lawson P, Demko Z, Zneimer SM. Incidence of X and Y chromosomal aneuploidy in a large child bearing population. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0161045. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161045>
15. Urbanus E, Swaab H, Tartaglia N, Cordeiro L. The behavioral profile of children aged 1–5 years with sex chromosome trisomy (47,XXX, 47,XXY, 47, XYY). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(2):444-455. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31788>
16. Davis SM, Bloy L, Roberts TPL, Kowal K, Alston A, Tahsin A, Truxon A, Ross JL. Testicular function in boys with 47,XYY and relationship to phenotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(2):371-385. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31790>
17. Zhang X, Liu X, Xi Q, Zhu H, Li L, Liu R, Yu Y. Reproductive outcomes of 3 infertile males with XYY syndrome: Retrospective case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19375. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000019375>
18. Otter M, Schrander-Stumpel C, Curfs L. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(3):265-271. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2009.109>
19. 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. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
20. Волков А.Н., Начева Л.В. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(1):99-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>
21. Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zollner U, Frieauff E, Wirbelauer J, Grimm T, Schmid M. Live-born trisomy 22: patient report and review. *Mol Syndromol.* 2012;3(6):262-269. <http://doi.org/10.1159/000346189>
22. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2344-2352. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
23. Landes SD, Stevens JD, Turk MA. Cause of death in adults with Down syndrome in the US. *Disabil Health J.* 2020;13(4):100947. <http://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.100947>
24. Khan F, Jafri I. Characterization of a 16-year-old long-time survivor of Edwards syndrome. *Cureus.* 2021;13(5):e15205. <http://doi.org/10.7759/cureus.15205>
25. Peroos S, Forsythe E, Pugh JH, Arthur-Farraj P, Hodes D. Longevity and Patau syndrome: what determines survival? *BMJ Case Reports.* 2012;2012:bcr0620114381. <http://doi.org/10.1136/bcr-06-2011-4381>
26. Imataka G, Suzumura H, Arisaka O. Clinical features and survival in individuals with trisomy 18: a retrospective one-center study of 44 patients who received intensive care treatments. *Mol Med Rep.* 2016;139(3):2457-2466. <http://doi.org/10.3892/mmr.2016.4806>
27. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK. Trisomy 13 and 18 – prevalence and mortality – a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2382-2392. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61365>
28. Xu C, Cai X, Chen S. Comprehensive noninvasive prenatal screening for pregnancies with elevated risks of genetic disorders: protocol for a prospective, multicentre study. *BMJ Open.* 2021;11(8):e053617. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053617>
29. Martin L, Gitsels-van der Wal JT, Bax CJ, Pieters MJ, Reijerink-Verheij J, Galjaard R-J. Nationwide implementation of the noninvasive prenatal test: Evaluation of a blended learning program for counselors. *PLoS ONE.* 2022;17(5):e0267865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267865>
30. Jacobs M, Cooper S-A, McGowan R, Nelson SM, Pell JP. Pregnancy outcome following prenatal diagnosis of chromosomal anomaly: a record linkage study of 26,261 pregnancies. *PLoS ONE.* 2016;11(12):e0166909. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0166909>

References:

1. Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):493-504. <https://doi.org/10.1038/nrg3245>
2. Wartosch L, Schindler K, Schuh M, Gruhn JR, Hoffmann ER, McCoy RC, Xing J. Origins and mechanisms leading to aneuploidy in human eggs. *Prenat Diagn.* 2021;41(5):620-630. <https://doi.org/10.1002/pd.5927>
3. Thomas C, Cavazza T, Schuh M. Aneuploidy in human eggs: contributions of the meiotic spindle. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(1):107-118

- <https://doi.org/10.1042/BST20200043>
4. Bell AD, Mello CJ, Nemesh J, Brumbaugh SA, Wysoker A, McCarroll SA. Insights about variation in meiosis from 31,228 human sperm genomes. *Nature*. 2020;583(7815):259-264. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2347-0>
 5. Shi Q, Qiu Y, Xu C, Yang H, Li C, Li N, Gao Y, Yu C. Next-generation sequencing analysis of each blastomere in good-quality embryos: insights into the origins and mechanisms of embryonic aneuploidy in cleavage-stage embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(7):1711-1718. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01803-9>
 6. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of Turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0976-2>
 7. Shiraiishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol*. 2019;18(2):140-150. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12261>
 8. Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(2):100-107. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5121>
 9. Volkov AN, Rytenkova OI, Lysenko DI, Lugovoy KA. Cytogenetics of reproductive disorders in men. *Medicine in Kuzbass*. 2017;16(1):18-23. (In Russ).
 10. Bouw N, Swaab H, Tartaglia N. The impact of sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY) on early social cognition: social orienting, joint attention, and theory of mind. *Arch Clin Neuropsychol*. 2022;37(1):63-77. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab042>
 11. Chen W, Bai MZ, Yang Y, Sun Di, Wu S, Sun J, Wu Y, Feng Y, Wei Y, Chen Z, Zhang Z. ART strategies in Klinefelter syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2053-2079. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01818-2>
 12. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):126-134. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31687>
 13. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of recent developments in Turner syndrome research. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(11):138. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110138>
 14. Samango-Sprouse C, Kırkızlar E, Hall MP, Lawson P, Demko Z, Zneimer SM. Incidence of X and Y chromosomal aneuploidy in a large child bearing population. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161045. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161045>
 15. Urbanus E, Swaab H, Tartaglia N, Cordeiro L. The behavioral profile of children aged 1–5 years with sex chromosome trisomy (47,XXX, 47,XXY, 47, XYY). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(2):444-455. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31788>
 16. Davis SM, Bloy L, Roberts TPL, Kowal K, Alston A, Tahsin A, Truxon A, Ross JL. Testicular function in boys with 47,XYY and relationship to phenotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(2):371-385. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31790>
 17. Zhang X, Liu X, Xi Q, Zhu H, Li L, Liu R, Yu Y. Reproductive outcomes of 3 infertile males with XYY syndrome: Retrospective case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9):e19375. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000019375>
 18. Otter M, Schrandt-Stumpel C, Curfs L. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(3):265-271. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2009.109>
 19. 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). <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
 20. Volkov AN, Nacheva LV. Hypertriploidy as a cause of early embryonic arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1):99-102. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>
 21. Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zollner U, Friauff E, Wirbelauer J, Grimm T, Schmid M. Live-born trisomy 22: patient report and review. *Mol Syndromol*. 2012;3(6):262-269. <http://doi.org/10.1159/000346189>
 22. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344-2352. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1706537>
 23. Landes SD, Stevens JD, Turk MA. Cause of death in adults with Down syndrome in the US. *Disabil Health J*. 2020;13(4):100947. <http://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.100947>
 24. Khan F, Jafri I. Characterization of a 16-year-old long-time survivor of Edwards syndrome. *Cureus*. 2021;13(5):e15205. <http://doi.org/10.7759/cureus.15205>
 25. Peroos S, Forsythe E, Pugh JH, Arthur-Farraj P, Hodes D. Longevity and Patau syndrome: what determines survival? *BMJ Case Reports*. 2012;2012:bcr0620114381. <http://doi.org/10.1136/bcr-06-2011-4381>
 26. Imataka G, Suzumura H, Arisaka O. Clinical features and survival in individuals with trisomy 18: a retrospective one-center study of 44 patients who received intensive care treatments. *Mol Med Rep*. 2016;139(3):2457-2466. <http://doi.org/10.3892/mmr.2016.4806>
 27. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK. Trisomy 13 and 18 – prevalence and mortality – a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2382-2392. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61365>
 28. Xu C, Cai X, Chen S. Comprehensive noninvasive prenatal screening for pregnancies with elevated risks of genetic disorders: protocol for a prospective, multicentre study. *BMJ Open*. 2021;11(8):e053617. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053617>
 29. Martin L, Gitsels-van der Wal JT, Bax CJ, Pieters MJ, Reijerink-Verheij J, Galjaard R-J. Nationwide implementation of the noninvasive prenatal test: Evaluation of a blended learning program for counselors. *PLoS ONE*. 2022;17(5):e0267865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267865>
 30. Jacobs M, Cooper S-A, McGowan R, Nelson SM, Pell JP. Pregnancy outcome following prenatal diagnosis of chromosomal anomaly: a record linkage study of 26,261 pregnancies. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0166909. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0166909>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры 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: цитогенетические исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Рытенкова Оксана Ивановна, врач-лабораторный генетик медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22).

Вклад в статью: цитогенетические исследования, научное консультирование.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Authors

Alexey N. Volkov, PhD, associate professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: cytogenetic analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Dr. Oksana I. Rytenkova, MD, doctor - laboratory geneticist, medical-genetic laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: cytogenetic analysis, scientific consulting.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Статья поступила: 16.05.2022 г.

Принята в печать: 31.08.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 16.05.2022

Accepted: 31.08.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.