

А.М. Светцова

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ В ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Научный руководитель: Е.И. Шумская

*Кафедра гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики
Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань*

A.M. Svettsova

CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN HABITUAL MISCARRIAGE

Tutor: E.I. Shumskaya

*Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics
Ryazan State Medical University, Ryazan*

Резюме. В статье осуществляется анализ данных по часто диагностируемым хромосомным aberrациям, встречающихся у пациентов с репродуктивной дисфункцией. Представлена статистика диагностированных случаев структурных хромосомных aberrаций в Рязанской области с 1986 по 2022гг. Описаны реальные клинические случаи пациентов с репродуктивными потерями, наглядно отражающие особенность формирования аномальных гамет.

Ключевые слова: привычное невынашивание, хромосомные aberrации, кариотип.

Resume. The article analyzes data on frequently diagnosed chromosomal aberrations occurring in patients with reproductive dysfunction. The statistics of diagnosed cases of structural chromosomal aberrations in the Ryazan region from 1986 to 2022 is showed. Clinical cases of patients with recurrent abortions are described, the formation of abnormal gametes is showed.

Keywords: recurrent miscarriage, chromosome aberration, karyotype.

Актуальность. Привычное невынашивание беременности (привычный выкидыш - ПВ, ПНБ) - наличие в анамнезе женщины двух и более самопроизвольных выкидышей в сроках до 22 недель [9]. Этиология репродуктивных потерь многогранна. Причины ПНБ подразделяются на анатомические (10-16%), генетические(3-6%), инфекционно-воспалительные (10-15%), аутоиммунные (до15%),эндокринные (12-15%) и тромбофилические (10%)[1].

Примерно 80% выкидышей при ПНБ происходит до 12 недель беременности, причем одним из главных факторов клинической потери эмбриона на ранних сроках являются хромосомные мутации, возникшие из-за нарушения гаметогенеза [8]. Соответственно, одной из важнейших проблем медико-генетического консультирования является анализ повторного риска формирования эмбриона с хромосомной мутацией у родителей носителей хромосомных aberrаций [5].

Цель: оценить вклад хромосомных перестроек родителей в этиологию репродуктивных потерь.

Задачи:

1. Провести анализ распространенности хромосомных aberrаций у пациентов в Рязанской области.
2. Изучить варианты кроссоверной сегрегации хромосом при формировании патологических гамет.

3. Оценить прогноз формирования нормальных гамет и тактику ведения прекоцепционной подготовки при различных типах хромосомных перестроек родителей.

Материалы и методы. Анализ статистических данных цитогенетической лаборатории, результатов кариотипирования и FISH-гибридизации и данных литературы.

Результаты и их обсуждение. Генетические аномалии родителей при привычном невынашивании беременности занимают 2-5% от общей доли факторов, влияющих на ПВ [2,7]. В период с 1986 по 2022гг в Рязанской области было обследовано 835 пациентов (чаще супружеских пар, реже одного из родителей по клиническим показаниям), у 35 из них диагностировали структурные хромосомные aberrации (12 мужчин, 23 женщин), что составляет 4,2%. В структуре выявленной патологии 70% составили реципрокные транслокации, по 15% робертсоновские транслокации и инверсии. Все они сохраняют сбалансированный кариотип у родителей, но формируют несбалансированные по кариотипу гаметы.

Рассмотрим конкретные примеры. Носительство транслокации чаще всего служит причиной ПВ. При реципрокной транслокации обмен генетическим материалом происходит между двумя негомологичными хромосомами, при этом две образовавшиеся дериватные хромосомы имеют различную морфологию, зависящую от точек разрывов. В результате, каждая из них имеет транслоцированный и центрический сегмент, следовательно, гомологична как хромосоме донору, так и партнеру. У человека существует два основных вида транслокации: робертсоновская, возникающая при центромерном слиянии двух акроцентрических хромосом, и реципрокные, являющиеся уникальными в каждом отдельном клиническом случае [3].

При вычислении риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомными мутациями у пары, в которой один из родителей носитель аутосомной реципрокной транслокации дополнительно к эмпирическому риску (25%) необходимо учитывать пахитемную конфигурацию квадриллента, потенциальную жизнеспособность зигот, относительный размер хромосомного дисбаланса и терминальность точек разрыва на дериватных хромосомах.

В нормально протекающем гаметогенезе на стадии пахитены в мейозе I образуется бивалент из двух спаренных гомологов. У носителей транслокаций при конъюгации двух дериватных хромосом с их гомологами возникает квадриллент. Квадриллент – единственная конфигурация, при которой возможен процесс полного гомосинапсиса между хромосомами, вовлеченными в транслокацию.

Распределение четырех гомологов в дочерние гаметоциты четко детерминировано и зависит от того, с центромерой какой из хромосом будет связано веретено деления. Выделяют три главных сегрегационных паттерна квадриллента:

1. Сегрегация 2:2, при данном виде расхождения две хромосомы уходят в одну дочернюю клетку и две – в другую.
2. Сегрегация 3:1 (три хромосомы - в одну клетку, одна – в другую).
3. Сегрегация 4:0 – все хромосомы идут в одну дочернюю клетку.

Только при альтернативном паттерне сегрегации возможно формирование нормальной гаметы. При остальных типах возникают патологические гаметы, и,

следовательно, зиготы с геномным дисбалансом, связанные с сегментной анеуплоидией, при которой наблюдается дупликация или делеция района одной из хромосом, участвующих в транслокации. Это приводит к частичной трисомии и сопутствующей частичной моносомии, что вызовет замершую беременность или МВПР у плода [4].



Рис. 1 – Комплексная транслокационная перестройка с участием хромосом 2, 3, 5.
Метафазная пластинка

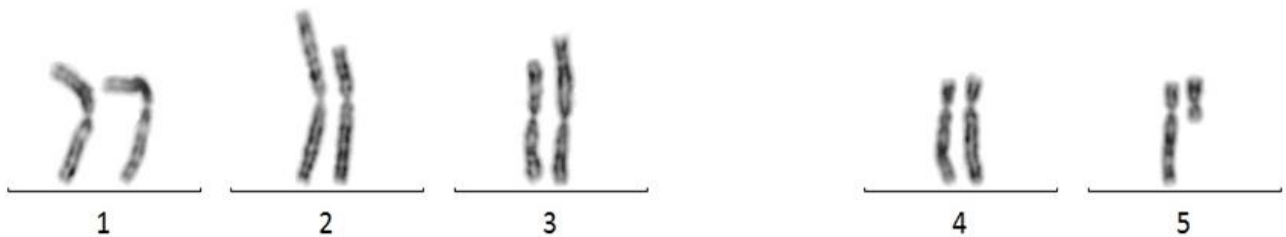


Рис. 2 – Комплексная транслокационная перестройка с участием хромосом 2, 3, 5.
Кариограмма хромосом

Обратимся к рисункам 1 и 2. По данному снимку метафазной пластинки и разобранной схеме кариотипа можно диагностировать комплексную транслокационную перестройку с участием хромосом 2, 3, 5, выявленную у женщины 36 лет с бесплодием. В данной перестройке участок длинного плеча хромосомы 5 перешел на короткое плечо хромосомы 3, а «потерянный» участок с хромосомы 3 можно заметить, присоединенным к короткому плечу хромосомы 2. Фрагмент короткого плеча хромосомы 2 замкнул длинное плечо хромосомы 5. При такой сложной транслокационной перестройке формирование нормальных гамет невозможно в связи с нарушением полного гомосинтеза дериватных хромосом [6].

На рисунке 3 проиллюстрирован клинический случай Робертсоновской транслокации с образованием дериватной хромосомы, которая имеет гомологичные участки как к хромосоме 13, так и к хромосоме 14. При данной патологии возникает риск возникновения трисомии по затронутым в ходе абберрации хромосомам. В анамнезе у данной супружеской пары 2 замершие беременности на сроке 7-8 недель и медикаментозное прерывание беременности с синдромом Патау у плода (трисомия

по хромосоме 13). При этом возможно формирования нормальных гамет. Для пары может быть рекомендовано использование вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) с предимплантационной диагностикой эмбриона [4].

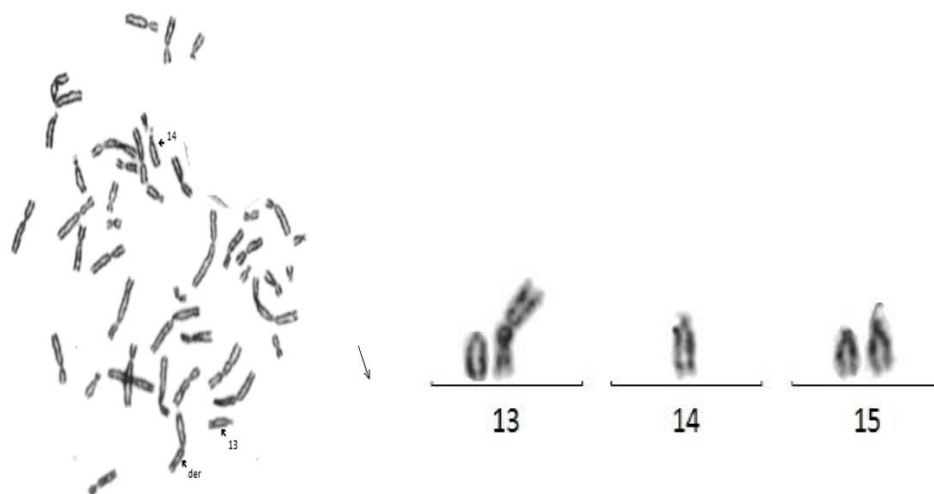


Рис. 3 – Робертсоновская транслокация. Слева: метафазная пластина, справа: кариограмма

При ПВ у родителей можно выявить еще один вид хромосомной перестройки – инверсия. Инверсия возникает при двойном разрыве одной хромосомы и перевороте сегмента, отделенного от остальных участков хромосомы. При парацентрической инверсии оба разрыва находятся в одном плече и не включают центромеру. Выявить данную аберрацию можно только при FISH-методе с локуспецифическими зондами или дифференциальной окраске. Перичентрическая инверсия затрагивает центромеру и участки рядом с ней, изменяя длину плеч. Генетические последствия для будущего потомства при разных видах инверсий различны. Во время мейоза у человека гетерозиготного по инверсии, две гомологичные хромосомы (одна из них имеет аномальное строение) образуют характерную инверсионную петлю, выравнивающую сегменты между точками разрывов. Если в процессе кроссинговера затронут участок петли, гаметы будут дефектные.

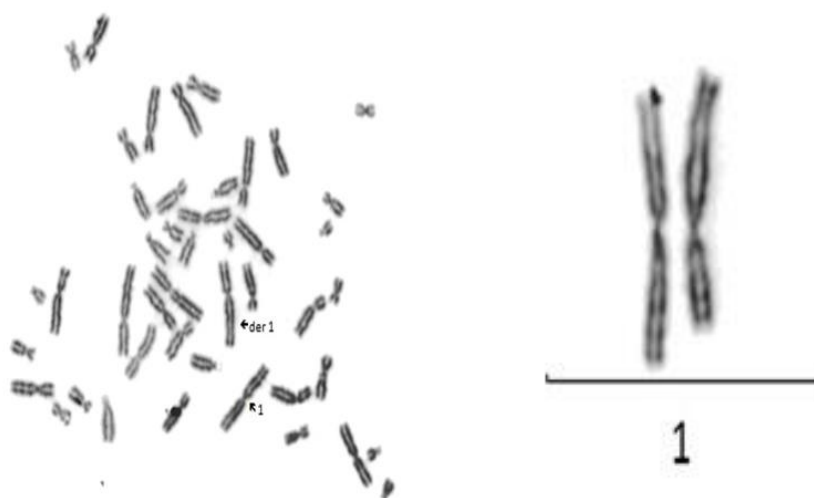


Рис. 4 – Перичентрическая инверсия хромосомы 1. Слева: метафазная пластина, справа: кариограмма

На рис. 4 демонстрируется клинический случай перецентрической инверсии хромосомы 1 у мужчины в паре с невынашиванием беременности. На кариограмме видно, что у дериватной хромосоме 1 изменено соотношение плеч и изменен рисунок бэндов, что является ключевым признаком данного вида хромосомной аберрации. Клинические рекомендации при инверсиях дать сложно, так как чаще всего инверсии являются запирателями кроссинговера, при разрыве инверсионной петли большинство гамет оказываются несбалансированными.

Выводы:

1. Хромосомные перестройки родителей вносят значительный вклад в этиологию репродуктивных потерь из-за формирования патологических гамет.
2. Целесообразно назначение кариотипирования супругов при невынашивании и бесплодии.
3. При обнаружении хромосомной перестройки у одного из родителей требуется использование вспомогательных репродуктивных технологий с предимплантационной диагностикой. При спонтанно наступившей беременности – своевременное прохождение пренатального скрининга с инвазивной диагностикой и кариотипированием плода.

Литература

1. Клинические рекомендации Привычный выкидыш (утв. Минздравом России 2022г.).
2. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Лысенко Д.И., Луговой К.А. Цитогенетика репродуктивных нарушений у мужчин // МвК. 2017. - №1. – С. 18 – 23.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика: Учебное пособие. М.: Медпрактика, 2006. 300 с.
4. Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Дмитриева Н.В. и др. Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе // Доктор.Ру. 2020. №1. С. 25-28.
5. Кочегурова Е.М., Чернова П.Ю., Соловьева Л.В., Ситенков К.Ю. Цитогенетические особенности при нарушениях репродукции // Наука и образование сегодня. 2018. №9 (32).
6. Миньженкова М. Е., Маркова Ж. Г., Юрченко Д. А. [и др.] Комплексные геномные перестройки в этиологии "хромосомного фенотипа" // MedicalGenetics. – 2022. – Т. 21, № 11. – С. 44-47. – DOI 10.25557/2073-7998.2022.11.44-47. – EDN XGJNKТ.
7. Пешиков О.В., Шлепотина Н.М. Хромосомные аномалии и развитие репродуктивных нарушений у женщин // Вестник СМУС74. 2017. №2 (17).
8. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Савельева Е.В., Шабанов Б.С., Кручинин А.В., Чериков В.С. Хромосомные аберрации как причина привычного невынашивания беременности // Вестник ИвГМА. 2019. №4. С. 39-43.
9. Шилова, Н. В. Совершенствование подходов к диагностике хромосомных аномалий в рамках персонализированной медицины : специальность 03.02.07 "Генетика" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шилова Надежда Владимировна. – Москва, 2016. – 22 с. – EDN ZQGERX.