

## БИОХИМИЯ

УДК 57.017.642  
DOI: 10.26456/vtbio221

### **НЕИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА**

**А.Н. Панкрушина, И.А. Калиничева**  
Тверской государственной университет, Тверь

Для выявления генетических патологий плода женщин на I триместре беременности проанализированы 456 результатов скрининга биохимических и ультразвуковых маркеров анеуплоидии, проведённого на базе клиники ООО «Медикал Геномикс» (г. Тверь). Самым распространённым заболеванием плода у обследованных являлся синдром Дауна (89% от всех выявленных возможных генетических аномалий развития эмбриона). Биохимические маркеры скрининга, такие как содержание хорионического гонадотропина (ХГЧ) и плацентарного фактора роста (PLGF) в крови матери, по нашим результатам являются более информативными, чем ультразвуковые для выявления вероятности развития синдрома Дауна у плода на ранней стадии беременности женщины.

**Ключевые слова:** скрининг, беременность, биохимические и ультразвуковые маркеры анеуплоидии эмбрионов человека.

**Введение.** Хромосомные аномалии, в результате которых нарушается нормальный хромосомный пул клетки, являются основной причиной генетических заболеваний у людей. Некоторые хромосомные аномалии могут не проявляться у носителей, такие как транслокации или хромосомные инверсии (Картель, 2011). Однако они могут привести к более высокой вероятности рождения ребенка с хромосомным нарушением. Состояние, при котором наблюдается аномальное количество хромосом или наборов хромосом, называется анеуплоидией и может быть как летальным, так и вызывать различные пороки развития (Покровский, 2005; Hartwell, 2010). Ежегодно у 40-50 младенцев на каждую тысячу новорождённых в России диагностируют аномалии и наследственные заболевания. В мировых масштабах число малышей с такими недугами по оценке разных информационных источников приближается к отметке 20 миллионов. Базовым методом выявления хромосомных заболеваний во многих развитых странах является сывороточное (биохимическое) и ультразвуковое скрининговое обследование беременных женщин. Наиболее распространенный вариант биохимического скрининга хромосомных

нарушений включает оценку уровня ряда биохимических показателей в сыворотке крови матери на 15–20-й неделе беременности (McDuggie et al., 1996). Внедрение в практику скрининга новых биохимических маркёров позволяет диагностировать генетические патологии плода на ранних сроках беременности.

В первые три месяца беременности проводится скрининг (неинвазивное исследование), который может выявить сывороточные (биохимические) и ультразвуковые маркеры анеуплоидии. Данные, полученные в результате обследований беременной женщины, обрабатываются с помощью компьютерной программы, и проверяются на соответствие с разными лабораторными маркерами. На основании этих данных рассчитывается уровень риска развития у плода патологий и врожденных генетических заболеваний (Булыгин, 2012). Полученная информация позволяет акушерам выявить или исключить опасность возникновения аномалии хромосом (Баранов, 2007) и разработать программу вынашивания ребёнка (Элдер, 2008). Результаты данного метода неинвазивного исследования считаются одними из самых точных и информативных.

В связи с этим, целью данной работы было проведение исследования на выявление генетических патологий плода человека на ранних сроках беременности женщин с использованием результатов скрининга биохимических и ультразвуковых маркеров (УЗИ) анеуплоидии.

Задачи:

1. Проанализировать результаты скринингового обследования женщин на I триместре беременности для определения встречаемости заболеваний у плода, риски которых могут быть выявлены на ранних сроках беременности;
2. Изучить возможность использования показателей биохимических маркёров анеуплоидий для раннего выявления возможности проявления Синдрома Дауна у плода;
3. Изучить возможность использования показателей ультразвуковых маркёров генетических заболеваний для определения риска возникновения Синдрома Дауна у плода;
4. Проанализировать влияние возраста будущих мам на риск развития Синдрома Дауна у плода.

**Методика.** В исследовании задействованы 456 результатов скрининга, проведённого на базе клиники ООО «Медикал Геномикс» (г. Тверь). Все персональные данные пациенток были обезличены. В качестве биохимических маркеров анеуплоидий в первом триместре беременности в сыворотке крови беременных женщин определяли содержание ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А, Pregnancy-associated Plasma Protein-A); хорионического гонадотропина

(ХГЧ) и плацентарного фактора роста (PLGF). Количественное определение биохимических маркеров осуществляли с использованием полностью автоматического профессионального анализатора DELFIA Xpress (рис.1). Прибор DELFIA Xpress управляется собственным программным обеспечением и позволяет рассмотреть результат биохимического анализа одновременно с сопутствующей информацией о пациентке.

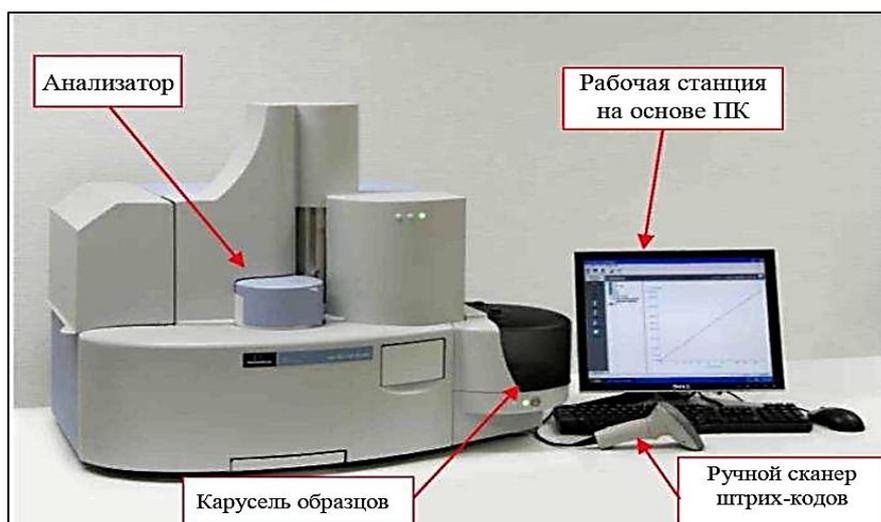


Рис. 1. Система DELFIA® Xpress (по Булыгину, 2012)

В качестве ультразвуковых маркеров анеуплоидии анализировали показатели копчиково-теменного размера (КТР), толщины воротникового пространства (ТВП) и носовой кости (НК) эмбрионов.

**Результаты и обсуждение.** По результатам проведённого в лаборатории «Медикал Геномикс» скрининга, у 53 обследованных женщин из 456, находящихся на первом триместра беременности, плоды имели риск развития генетической патологии. Из них: синдром Эдвардса, или трисомия по 18 хромосоме - два случая (4%); синдром Патау, или трисомия по 13 хромосоме – один случай (2%); синдром Шерешевского-Тернера, или моносомия по X-хромосоме – три случая (5%); синдром Дауна, или трисомия по 21 хромосоме – 47 случаев (89%).

Как следует из полученных данных, в исследуемой нами выборке беременных женщин на ранней стадии беременности самым распространённым заболеванием плода является синдром Дауна (89% от всех выявленных возможных генетических аномалий развития эмбриона). При этой генетической аномалии в кариотипе фиксируются дубликаты генетического материала по 21-ой хромосоме. Поэтому

второе название синдрома Дауна – трисомия по хромосоме 21 (Богданов, 2016). Беременность при развитии у плода синдрома Дауна, протекает сложно, существует огромная вероятность выкидыша. Так, у трети женщин, которые носят в утробе малыша с подобными отклонениями, на 6-8 неделе беременность прерывается без вмешательства внешних факторов.

Особую роль при первом раннем скрининге врачи уделяют биохимическим показателям, как наиболее информативным. Все женщины, участвующие в скрининге, исследовались на 11-12 неделе беременности, – срока, для которого рассчитаны нормальные показатели изучаемых биохимических маркёров вероятности возникновения у плода синдрома Дауна (разработаны врачом-генетиком сети клиник «Клиника Доктора Фомина» в Москве и Твери).

Проведённый нами анализ результатов исследования биохимических маркеров синдрома Дауна в крови матери показал, что:

- содержание ХГЧ (нормальные значения в диапазоне 13,4-90,5 ng/ml) у здоровых плодов (40-65 ng/ml, в пределах нормы); у плодов с положительным тестом на синдром Дауна (80-100 ng/ml, что выходит за верхнюю границу нормы);

- содержание белка РАРР-А в данной выборке отличается незначительно и находится в пределах нормальных колебаний (460-3730 mU/L;

- показатели PLGF (диапазон нормальных колебаний 19-97 pg/mL) у плодов с синдромом Дауна значительно отличаются от показателей у здоровых плодов. У больных среднее значение 19 pg/mL, а у нормальных плодов в среднем в пять раз больше (98 pg/mL).

Следовательно, изменение таких биохимических параметров, как содержание ХГЧ и PLGF в сторону отклонения от нормальных значений в крови матери на ранней стадии беременности, служит основанием для врача-генетика к назначению дополнительных обследований.

Одними из важнейших маркеров при скрининге являются данные УЗИ. Все женщины, участвующие в скрининге, прошли ультразвуковое обследование (УЗИ) на 11-12 неделе беременности. Однако, анализ маркёров при ультразвуковом обследовании пациенток показал, что в исследуемой выборке изучаемые параметры у здоровых плодов и с риском развития синдрома Дауна значительных отличий не имеют.

Средние показатели КТР у здоровых плодов составляют 60,75 мм, а у плодов с возможным риском патологии – 62,75 мм, что соответствует норме. В случаях, когда результаты КТР значительно превосходят норму, речь часто идет о неадекватной медикаментозной терапии матери. Чаще всего причиной таких отклонений является

злоупотребление большими дозами метаболических лекарственных средств. В тех же случаях, когда КТР показывает значения значительно меньше нормы, вариантов такого состояния может быть большое количество. Наиболее часто речь идет об простой ошибке КТР исследования. Так, например, если оплодотворение наступило значительно позже в связи с запоздалой овуляцией, то и срок беременности будет другой. Выходит, что отклонения показателей КТР от нормы при такой ситуации являются не патологией, а вариантом нормы. И в этом случае необходимо лишь повторить КТР исследование через 7-10 дней. В редких случаях причиной нарушения показателей КТР в меньшую сторону является неразвивающаяся беременность. Само заболевание, в конечном счете, заканчивается гибелью плода (Булыгин, 2012).

Средние показатели ТВП практически одинаковые в обоих случаях. Значение ТВП находятся в норме, но их показатели находятся ближе к нижнему порогу нормы, что не ведет к отрицательным последствиям. А вот чем выше размер ТВП, тем выше вероятность существования хромосомных аномалий, но речь идет именно о вероятности, а не о диагнозе (Литвицкий, 2021) (рис.2).

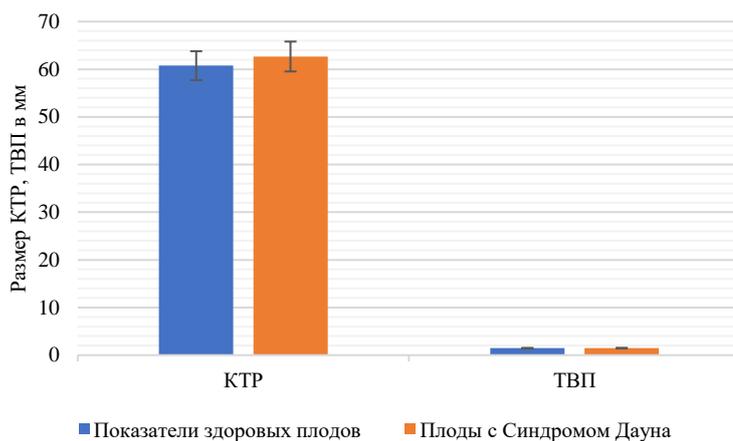


Рис. 2. Сравнительная характеристика УЗИ-маркёров плодов с отрицательным тестом на синдром и с положительным тестом на синдром Дауна

Как уже было отмечено, в исследуемой нами группе беременных женщин на ранней стадии беременности самым распространённым заболеванием плода являлся синдром Дауна (47 случаев или 89% от всех выявленных возможных генетических аномалий развития эмбриона). Мы проанализировали возраст будущих мам для выявления группы риска беременных женщин по проявлению генетического

заболевания у плода (анеуплоидии). Из 47 пациенток с риском развития синдрома Дауна у плода находились в возрасте:

- 21 -24 лет – 6 женщин;
- 27-29 лет – 11 женщин;
- 31-33 лет - 11 женщин;
- 35 -39 лет – 19 женщин.

Полученные результаты согласуются с утверждением, что риск рождения ребенка с синдромом Дауна тем выше, чем больше возраст матери. Эти знания мотивируют женщин не откладывать беременность. Самый оптимальный возраст для зачатия и рождения ребёнка – до 35 лет. Вероятность возникновения генетических аномалий плода у женщин старше 40 лет резко увеличивается (Литвицкий, 2012).

Результаты проведенного нами исследования подтверждают необходимость проведения скрининга на выявление генетических аномалий плода у женщин на ранней стадии беременности, поскольку результаты скрининга на I триместре беременности указывают на возможные риски развития генетического заболевания. Более точная диагностика происходит на следующих стадиях обследования пациентки.

Особенно важно такое обследование у нескольких категорий беременных женщин, находящихся в группе риска. Во-первых, это женщины в положении, возраст которых выше 35 лет. Во-вторых, нельзя списывать со счёта генетические и хромосомные заболевания в роду: если такие есть, обследование рекомендуется. В-третьих, на скрининг стоит обратить особое внимание в том случае, если предыдущие беременности по каким-то причинам прерывались или заканчивались выкидышем. Кроме того, рекомендации пройти обследование получают женщины с тяжёлыми заболеваниями внутренних органов (Литвицкий, 2012). При этом биохимические маркеры скрининга, по нашим результатам, являются более информативными, чем ультразвуковые для выявления вероятности развития синдрома Дауна у плода на ранней стадии беременности женщины.

*Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «Медикал Геномикс» (г. Тверь) за предоставление результатов скринингового тестирования и за помощь в анализе полученных результатов.*

### **Список литературы**

Баранов В.С., Кузнецова Т.В. 2007. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты. М: Н-Л. 640 с.

- Булыгин Ф.В.* 2012. Методические указания работы на приборе DELFIA Xpress. М.: Экспресс. 84 с.
- Картель Н.А., Макеева Е.Н., Мезенко А.М.* 2011. Генетика. Энциклопедический словарь. М.: Белорусская наука. 992 с.
- Литвицкий П.Ф.* 2012. Наследственность, изменчивость и патология // Вопросы современной педиатрии. Т. 11, № 5. С. 82-86.
- Покровский В.И.* 2005. Энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: Медицина. 1592 с.
- Элдер К.* 2008. Экстракорпоральное оплодотворение. М.: МЕДпресс информ. 304 с.
- Hartwell L.* 2010. Genetics: from genes to genomes. 4<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Education. 379 p.
- McDuggie R.S.Jr., Haverkamp A.D., Stark C.F.* 1996. Prenatal screening using maternal serum-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol: two-year experience in a health maintenance organization // J. Matern. Fetal Med. V. 5. № 2. P. 70-73.

## **NON-INVASIVE STUDY OF GENETIC ANOMALIES OF HUMAN EMBRYOS**

**A.N. Pankrushina, I.A. Kalinicheva**

Tver State University, Tver

To identify genetic pathologies of the fetus of women in the first trimester of pregnancy, 456 results of screening of biochemical and ultrasound markers of aneuploidy, conducted on the basis of the clinic of LLC "Medical Genomics" (Tver), were analyzed. The most common fetal disease in the examined was Down syndrome (89% of all identified possible genetic abnormalities of embryo development). Biochemical screening markers, such as the content of chorionic gonadotropin (hCG) and placental growth factor (PLGF) in the mother's blood, according to our results, are more informative than ultrasound ones for detecting the likelihood of developing Down syndrome in the fetus at an early stage of a woman's pregnancy.

**Keywords:** *screening, pregnancy, biochemical and ultrasound markers of aneuploidy human embryos.*

*Об авторах:*

ПАНКРУШИНА Алла Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры зоологии и физиологии, 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33; e-mail: bio.biology@tversu.ru.

КАЛИНИЧЕВА Ирина Антоновна – аспирантка 1 года обучения направления «Биохимия», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33; e-mail: bio.biology@tversu.ru.

Панкрушина А.Н. Неинвазивное исследование генетических аномалий эмбрионов человека / А.Н. Панкрушина, И.А. Калиничева // Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология. 2021. № 4(64). С. 33-40.