

© Т. К. Кашеева

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ В БИОХИМИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ БЕРЕМЕННЫХ

■ Для профилактики хромосомной патологии широко применяются скрининговые программы, в которых рассчитывается индивидуальный риск наличия плода с хромосомными болезнями и врожденными пороками развития для беременной. Поскольку применение инвазивной пренатальной диагностики потенциально может быть опасно для плода, продолжаются поиски оптимальных моделей пренатального скрининга. Одним из путей снижения числа ложноположительных результатов и повышения эффективности биохимического скрининга является добавление новых маркеров. Целью настоящей работы является обзор последних данных научно-исследовательских центров (в основном зарубежных), а также собственного опыта использования новых маркеров и тест-систем биохимического скрининга.

■ **Ключевые слова:** биохимический скрининг; маркеры сыворотки крови беременной; ингибин А; плацентарный белок 13; металлопротеиназа 12

Введение

Для формирования групп женщин высокого риска рождения детей с пороками развития и/или с хромосомной патологией в большинстве развитых стран более 20 лет используются скрининговые методы. К ним относятся ультразвуковое исследование плода и биохимическое определение содержания эмбриональных маркерных белков в крови беременной.

К маркерным сывороточным белкам (МСБ) в крови матери, отклонения которых позволяют сформировать группу беременных высокого риска по рождению детей с хромосомными нарушениями и/или ВПР во II триместре, относятся альфа-фетопротеин (АФП), хориональный гонадотропин человека (ХГЧ), свободная α - или β -субъединицы ХГЧ, свободный (неконъюгированный) эстриол (НЭ), трофобластический бета-гликопротеид (ТБГ или SP1), ингибин А (ингА) и некоторые другие. В нашей стране во II триместре применяется двойной или тройной тест (определение уровня АФП и ХГЧ, иногда в сочетании с НЭ). Риск рождения ребенка с синдромом Дауна (наиболее частой хромосомной аномалией) рассчитывается с помощью специальных компьютерных программ, учитывающих возраст беременной и ее анамнез [3]. Кроме решения основной задачи — выявления беременных высокого риска патологии плода, биохимический скрининг (БС) позволяет получить информацию и о состоянии самой беременности. Известно, что резкое повышение МСБ или их понижение сигнализируют о патологическом течении беременности (угроза прерывания беременности, наличие генитальных инфекций и др.). Это диктует необходимость углубленного обследования такой беременной с проведением соответствующего лечения [2]. В 80–95 % случаев изменения АФП связаны с наличием акушерской патологии у матери. Неблагоприятный прогноз для сохранения беременности имеется как при гипосекреции ХГЧ, так и при гиперсекреции или резких колебаниях уровня гормона [4]. Беременные с повышенным (более 2 МоМ) содержанием АФП или ХГЧ в 15–18 недель относятся к группе высокого риска по развитию плацентарной недостаточности и гипотрофии плода и нуждаются в дополнительном обследовании и проведении профилактики данных акушерских осложнений [1]. В последних работах подтверждается, что среди беременных с высоким содержанием ХГЧ и АФП и аномальными результатами доплерометрии наблюдается высокий уровень неблагоприятных исходов беременности [25].

В I триместре беременности в качестве биохимических маркеров обычно используются такие белки, как свободная β -субъединица ХГЧ (своб. β -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью белок плазмы А (РАРР-А). Для выявления эффективных МСБ I триместра был протестирован целый ряд продуктов фетоплацентарного комплекса: АФП, НЭ, интактный

ХГЧ, его свободные α - и β -субъединицы, ингибин (тотальный и димерный ингА), трофо-бластический β -гликопротеин (ТБГ), СА-125 и РАРР-А. Из всех указанных маркеров только свободная β -ХГЧ и РАРР-А оказались пригодными для БС трисомии 21 у плода в I триместре беременности [10].

Важно отметить, что работы последних лет свидетельствуют также о том, что биохимический скрининг в I триместре эффективно выявляет не только хромосомную патологию, но и группу высокого риска по осложнениям беременности. Подобных публикаций уже много, но их результаты противоречивы. Вероятность задержки развития плода увеличивается в 5,4 раза, если содержание РАРР-А ниже 1 процентиля, а преждевременные (ранее 34 недель) роды наступают в 3,5 раза чаще, если уровень свободной бета-ХГЧ выше 99 процентиля [11]. При ретроспективном анализе исходов беременностей показано, что у 60 беременных с развившейся впоследствии преэклампсией средний уровень ХГЧ и ингА был умеренно, но достоверно повышен (1,36 МоМ и 1,4 МоМ). Если рассчитать риск по двум маркерам, то 23 % случаев преэклампсии можно предсказать с вероятностью 95 % еще в 16 недель беременности [30].

Для повышения эффективности скрининга возможна оптимизация лабораторной и расчетной базы (совершенствование тест-систем, применение более точных методик, снижение дисперсии нормального распределения, а отсюда и количества ложноположительных результатов и пр.). Надо иметь в виду, что недочеты в организации обследования беременных могут свести на нет результаты сложных технических решений по оптимизации скрининга. Возможно улучшение параметров расчета при добавлении уже известных маркеров и создании их новых комбинаций. Необходимо также продолжать поиски новых маркеров, которые изменяются при наличии патологии плода, с тем, чтобы получить дополнительные возможности для уточнения индивидуального риска.

Цель обзора

Дать представление о наиболее перспективных маркерах биохимического скрининга, некоторые из которых уже проходят клинические испытания.

Тройной тест (исследование уровня АФП, ХГЧ и НЭ) применяется в ряде диагностических центров, но число ложноположительных результатов (ЛПР) такого типа скрининга составляет около 5 %. Для уменьшения риска потерь здоровых плодов при применении инвазивных методов необходимо стремиться к снижению ЛПР [3]. Как уже упоминалось, наименьшую по численности группу риска во II триместре, по данным зарубежных

авторов, формирует интегральный тест. Интегральный тест использует как маркеры I триместра, так и результаты квадрата-теста во II триместре: к исследованию АФП и ХГЧ (или своб. β -ХГЧ) добавляют определение уровня НЭ и ингА [35]. Рассмотрим эти два маркера подробнее.

В крови матери уровень НЭ в норме возрастает с 4 нмоль/л в 15 недель до 40 нмоль/л к родам (или на 20–25 % еженедельно с 15-й до 22-й недели) [21]. НЭ составляет около 9% всех форм эстриола, присутствующих в материнской сыворотке. Уровень НЭ постоянно нарастает с конца I триместра, но за 1–2 недели до родов его концентрация быстро падает [13]. 90 % НЭ в крови матери — фетального происхождения и находится в свободной форме [12]. В ретроспективных исследованиях установлена прямая связь снижения НЭ до 0,5 МоМ с развитием гипертензии, частотой невынашивания беременности, задержкой развития и внутриутробной гибелью плода [31]. Внутриутробная задержка развития плода может быть предсказана по уровню НЭ уже во II триместре [34]. Дефицит эстрогенов отмечен при анэнцефалии плода, что, по-видимому, связано с отсутствием стимуляции надпочечников гормонами гипопиза плода [23]. Резко сниженное содержание НЭ (0,01 МоМ) вследствие дефицита плацентарной сульфатазы обнаружено при X-сцепленном ихтиозе [19]. При нарушении синтеза половых гормонов (синдром Смита–Лемли–Опитца) выявляются крайне низкие значения НЭ [26]. При синдроме Дауна (СД) у плода среднее значение НЭ составляет около 0,79 МоМ и коррелирует с уровнем АФП [20]. Активность плацентарной стероидной сульфатазы, ген которой картирован на хромосоме 21, при СД и в норме практически не отличается, а уровень дигидроэпиандростерона (ДГЭАС) при СД ниже в плаценте, в сыворотке крови матери и в печени плода (0,54; 0,69 и 0,65 МоМ) [22]. Предполагается, что снижение НЭ в материнской крови связано с недостаточной продукцией плодного ДГЭАС. Необходимо отметить, что при СД так же, как и при нормальной беременности существует определенная корреляция уровня НЭ и массы плода.

Ингибины (или активины) — полипептидные гормоны, относящиеся к суперсемейству TGF- β — трансформирующего фактора роста β . Ингибин — гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: α и β . β -субъединица существует в двух вариантах: А и В, соответственно и ингибин может быть А или В. Активному называют гомодимерный комплекс из двух β -субъединиц с молекулярной массой 24 кДа. Различают активины А, В или АВ [18, 36]. Структурно похожие белки, однако, играют разную роль в регуляции высвобождения ФСГ — ингибин селективно подавляет секрецию ФСГ

гипофизом, в то время как активин стимулирует продукцию ФСГ. У женщин эти белки участвуют в процессе выработки гормонов, регулирующих созревание ооцитов и развитие эмбриона [15]. Ингибин продуцируется не только гонадами, но также гипофизом, надпочечниками и плацентой [16].

α -субъединица ингибина синтезируется как пре-про- α . Наличие многочисленных предшественников осложняет детекцию ингибина иммуноферментным методом.

Ингибин появляется в крови беременной на девятый день после выхода ооцита, его появление совпадает с повышением уровня ХГЧ. У женщин с отсутствием овуляции ингибин не определялся в сыворотке крови до зачатия, но регистрировался в течение 2–4 недель после переноса эмбриона. Предполагается, что на самых ранних стадиях беременности ингибин синтезируется клетками желтого тела. Затем он начинает секретироваться клетками других органов. Повышение секреции ингибина экстрагонадными тканями может быть главной причиной супрессии выработки ФСГ гипофизом в период беременности. Концентрация ингибина в 5 недель беременности выше, чем у небеременных женщин с нормальным менструальным циклом. Она повышается до максимума к 8–10 неделям, затем падает с 14-й до 20-й недели, после чего снова медленно повышается вплоть до 40-й недели. Динамика содержания ингибина позволяет предполагать, что первый пик отражает функцию желтого тела, а его дальнейшее нарастание — функцию быстро растущей плаценты. После родов ингибин исчезает из сыворотки матери в течение первых суток [28, 29].

Период полужизни ингибина составляет 0,63–0,76 часа. Многие факты свидетельствуют о том, что плацента, скорее всего, является главным источником ингибина при беременности.

Ингибин может продуцироваться как цитотрофобластом, так и синцитиотрофобластом *in vivo* [28]. В плаценте выявлена экспрессия мРНК как α -субъединицы, так и обеих β -субъединиц. Исходя из уровня экспрессии, можно заключить, что плацента продуцирует ингибин В и активин В и АВ на поздних стадиях беременности [17]. Ряд наблюдений доказывает, что ингибин и активин могут играть важную роль в регуляции секреции ХГЧ плацентой [29].

При СД у плода концентрация инГА в 2,06 раза выше, чем медиана (средняя величина) при нормальной беременности. Одним из преимуществ инГА является его достаточно стабильный уровень во втором триместре, поэтому ошибка в определении гестационного срока не так серьезно влияет на точность расчета риска [14].

Квадро-тест (исследование АФП, ХГЧ, НЭ и инГА во II триместре), по оценкам разных авторов, достигает чувствительности 77 % при 5 % ЛППР. В сочетании с маркерами I триместра чувствительность повышается до 86 %, а ЛППР снижается до 0,1–0,3 %. Недостаток такого интегрального теста (исследования в 10–13 недель уровня РАРР-А и свобод. β -ХГЧ, а через 4–5 недель уровня АФП, ХГЧ, НЭ и инГА) заключается в том, что результат скрининга готов только после второго анализа. Для многих женщин долгое ожидание является тяжелым стрессом и, вероятно, не оправдывает снижения ЛППР. Вторым недостатком можно считать более позднее прерывание беременности при установлении хромосомной патологии плода. Достоинством квадро-теста считают возможность ранней профилактики преэклампсии (ПЭ), риск которой возрастает у беременных с высоким уровнем инГА в крови. Необходимы дальнейшие исследования уровня инГА у беременных с патологически протекающей беременностью для окончательных выводов о его возможной роли для выявления этой патологии.

Новый маркер — плацентарный белок 13 (PP13) может сыграть существенную роль в раннем выявлении группы риска преэклампсии у беременных с низким риском хромосомной патологии и ВПР.

PP13, выделенный в 1983 году, относится к суперсемейству галектинов, члены которого играют важную роль в процессах дифференцировки и пролиферации. PP13 экспрессируется только в плаценте, участвует в процессе плацентации и ремоделировании материнских сосудов. Его важными преимуществами являются: возможность оценки риска в I триместре, легкость включения в рутинное тестирование, возможность повторного исследования. Предлагается использовать этот тест как критерий отбора беременных для исследования методом доплерометрии. В среднем только около 6 % беременных с пограничными результатами нуждаются в подобном исследовании, которое проводится в специализированных центрах [5]. У женщин без риска ПЭ уровень этого белка во II триместре беременности остается примерно постоянным. С увеличением срока беременности уровень PP13 у беременных с поздней ПЭ медленно нарастает, причем его содержание снижается в первом триместре до 0,3 МоМ (6–10 недель) и достигает уровня контроля в 16–20 и 24–28 недель. У беременных группы риска, у которых ПЭ не развивается, PP13 остается низким всю беременность [24]. Факторами риска развития ПЭ считаются хроническая гипертензия, ПЭ в анамнезе, диабет, хронические заболевания почек, ан-

тифосфолипидный синдром, индекс массы тела более 30, патологические отклонения кровотока в маточных артериях при доплерометрии.

Пока ведутся лишь пилотные исследования, но предполагается, что PP13 сыграет важную роль в раннем определении внутриутробной задержки развития плода, преждевременных родов и ПЭ.

Наиболее интересным новым маркером хромосомной патологии является белок **ADAM-12** (А-дизинтегрин и металлопротеаза 12). Фермент представляет собой ассоциированную с беременностью металлопротеазу, расщепляющую белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (**ИПФР**). Таким образом он может регулировать биоактивность как ИПФР-1, так и ИПФР-2 [27, 32]. В этом отношении ADAM-12 сходен с PAPP-A, но связывается преимущественно не с 4-м, а с 3-м связывающим ИПФР белком, являющимся основным компонентом стабилизации ИПФР в циркулирующей крови. Ген, кодирующий ADAM-12 у человека, находится на хромосоме 10 (q26.3). Белок обнаружен в сыворотке крови беременных, но отсутствует у небеременных женщин [8]. Большие количества мРНК ADAM-12 обнаруживаются в плаценте [6]. Впервые его предложили использовать в БС в 2003 году, когда были выявлены достоверные отличия уровня ADAM-12 в первом триместре при СД у плода (медиана в 8–9 недель составила 0,14 МоМ, теоретически достижима чувствительность 82 % в комбинации с возрастом матери при 3,2 % ЛПР и пороговом риске 1/400) [7]. В 10 образцах сыворотки крови беременных с СЭ у плода медиана ADAM-12 в I триместре составила 0,28 МоМ [33]. Авторы предполагают, что добавление нового маркера к комбинированному скринингу I триместра позволит достичь чувствительности 92,4 % для выявления плодов с СД при 0,8 % ЛПР. Последние данные говорят о том, что уровень ADAM-12 при СД у плода крайне низок в 6–8 недель, нарастает до нормального уровня в 13–14 недель и увеличивается в два и более раза во II триместре. Требуется дополнительные исследования, чтобы установить, можно ли им заменить эстриол или ингибин А во II триместре.

Последние результаты показывают, что уровень ADAM-12 заметно коррелирует с уровнем PAPP-A ($r = 0,324$). Он снижен у курящих беременных (0,87 МоМ по сравнению с 1,00 МоМ) и повышен у представительниц черной расы (1,34 МоМ по сравнению с 1,00). Медиана ADAM-12 при СД у плода (218 случаев сравнили с контрольной группой из 389 пациенток, сходной по возрасту и сроку беременности) составила в среднем 0,79 МоМ в 10–14 недель беременности. Математическая модель предсказывает, что

при ЛПР 5 % и 1 % чувствительность комбинированного скрининга в 12 недель беременности может достигнуть 97 и 89 % соответственно [9].

Из рассмотренных маркеров уже выпускаются тест-системы для определения уровня НЭ и ингА в крови. Для PP13 и ADAM-12 проводятся пилотные исследования, коммерческие тест-системы, предназначенные для их детекции, еще не производятся. Однако надо быть готовыми к тому, что в ближайшие 3–5 лет эти методики, скорее всего, найдут рутинное применение.

Заключение

Таким образом, наряду с уже известными маркерами — АФП, ХГЧ и НЭ все шире используется квадро-тест с исследованием ингА. Применение ингА снижает величину ЛПР, помогает сформировать группу высокого риска преэклампсии. Последние результаты исследования уровня PP-13 позволяют предположить, что он сыграет существенную роль в профилактике преэклампсии, а включение исследования ADAM-12 (наряду с PAPP-A), вероятно, позволит повысить чувствительность биохимического скрининга хромосомной патологии плода в I триместре.

Литература

1. Гагарина А. В. Гемодинамические параметры в функциональной системе мать — плацента — плод у женщин, имевших повышенные уровни альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина во втором триместре беременности / Гагарина А. В., Павлова Н. Г., Кащеева Т. К. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2002. — Т. LI, Вып. 4. — С. 22–26.
2. Исследование АФП и ХГ в сыворотке крови беременных, корреляция с состоянием плода и течением беременности / Кащеева Т. К., Вахарловский В. Г., Гусева М. Е. [и др.] // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга (к 30-летию медико-генетического центра). — СПб., 1999. — С. 174–178.
3. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: метод. пособие / Баранов В. С., Кузнецова Т. В., Вахарловский В. Г. [и др.]. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 63 с.
4. Светлаков А. В. Профилактическая программа по снижению перинатальной смертности: метод. рекомендации / Светлаков А. В., Яманова М. В., Базина М. И., Климова З. А. — Красноярск, 1997. — 31 с.
5. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP13 and Doppler ultrasound / Nicolaidis K. H., Bindra R., Turan O. M. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 27. — P. 13–17.
6. A novel, secreted form of human ADAM 12 (meltrin alpha provokes myogenesis *in vivo*) / Gilpin B. J., Loechel F., Mattei M. G. [et al.] // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 157–166.
7. ADAM-12 — a novel first trimester maternal serum marker for Down's syndrome / Laigaard J., Sorensen T., Frohlich K.

- [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1086–1091.
8. ADAM-12, a Disintegrin metalloprotease, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3 / Shi Z., Xu W., Loechel F. [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 18574–18580.
 9. ADAM-12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome / Laigaard J., Spencer K., Christiansen M. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26. — P. 973–979.
 10. Antenatal screening for Down's syndrome / Wald N. J., Kennard A., Hackshaw A. [et al.] // *J. Med. Screen.* — 1997. — Vol. 4. — P. 181–246.
 11. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes / Krantz D., Goetzl L., Simpson J. L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, N 4. — P. 1452–1458.
 12. *Canick J. A.* Urinary analyte screening: a noninvasive detection method for Down syndrome? / Canick J. A., Kellner L. H., Cole L. A., Cuckle H. S. // *Mol. Med. Today.* — 1999. — Vol. 5, N 2. — P. 68–73.
 13. *Cuckle H. S.* HCG, estriol and other maternal blood markers of fetal aneuploidy / Cuckle H. S., Wald N. J. // *Maternal serum screening for fetal genetic disorders* / Eds. Elias S., Simpson J. L. — New York: Churchill Livingstone, 1992. — P. 87–107.
 14. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy / Aitken D. A., Wallace E. M., Crossley J. A. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1231–1236.
 15. *Hillier S. G.* Regulatory functions for inhibin and activin in human ovaries / Hillier S. G. // *J. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 131. — P. 171–175.
 16. *In vivo* regulation of FSH synthesis by inhibin and activin / Carroll R. S., Kowach P. M., Lofgren J. A. [et al.] // *Endocrinology.* — 1991. — Vol. 129. — P. 3299–3304.
 17. Inhibin subunits in human placenta: localization and messenger ribonucleic acid levels during pregnancy / Petraglia F., Garuti G. C., Calza L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 165. — P. 750–758.
 18. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid / Robertson D. M., Foulds L. M., Leversha L. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1985. — Vol. 126. — P. 220–226.
 19. Low maternal serum unconjugated oestriol during prenatal screening as an indication of placental steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis / Keren D. F., Canick J. A., Johnson M. Z. [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1995. — Vol. 103, N 4. — P. 400–403.
 20. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome / Canick J. A., Knight G. J., Palomaki G. E. [et al.] // *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 95. — P. 330–333.
 21. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome / Wald N. J., Cuckle H. S., Densem J. W. [et al.] // *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 95. — P. 334–341.
 22. *Newby D.* Placental synthesis of oestriol in Down's syndrome pregnancies / Newby D., Aitken D. A., Howatson A. G., Connor J. M. // *Placenta.* — 2000. — Vol. 21, N 2–3. — P. 263–267.
 23. *Pepe G. J.* Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy / Pepe G. J., Albrecht E. D. // *Endocrin. Rev.* — 1995. — Vol. 16, N 5. — P. 608–648.
 24. Placental protein 13 (PP13): Effects on cultured trophoblasts and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies / Burger O., Pick E., Zwickel J. [et al.] // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 608–622.
 25. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry / Audibert F., Benchimol Y., Benattar C. [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* — 2005. — Vol. 20, N. 1. — P. 48–53.
 26. Prenatal diagnosis of Smith–Lemli–Opitz syndrome in a pregnancy with low maternal serum oestriol and a sex-reversed fetus / Bick D. P., McCorkle D., Stanley W. S. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1999. — Vol. 19, N 1. — P. 68–71.
 27. Proteolysis of IGFBP-3 may be a common regulatory mechanism of IGF action *in vivo* / Lamson G., Guidice L. C., Cohen P. [et al.] // *Growth Regul.* — 1993. — Vol. 3. — P. 91–95.
 28. *Qu J.* Inhibin and activin production in human placenta / Qu J., Thomas K. // *Endocr. Rev.* — 1995. — Vol. 16, N 4. — P. 485–507.
 29. *Qu J.* Regulation of inhibin secretion in human placental cell culture by epidermal growth factor, transforming growth factors and activin / Qu J., Thomas K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77. — P. 925–931.
 30. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin A as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy / Lambert-Messerlian G. M., Silver H. M., Petraglia F. [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2000. — Vol. 7, N 3. — P. 170–174.
 31. Second trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome / Yaron Y., Cherry M., Kramer R. L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181, N 4. — P. 968–974.
 32. The IGF system. Molecular Biology, Physiology and Clinical Applications / Eds. Rosenfeld R. G., Roberts C. T. — N.-Y.: Humana Press, 1999. — 787 p.
 33. The level of ADAM-12 in maternal serum is an early first trimester marker of fetal trisomy 18 / Laigaard J., Sorensen T., Frohlich K. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2005. — Vol. 25. — P. 45–46.
 34. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome / Kim S. Y., Kim S. K., Lee J. S. [et al.] // *Yonsei Med. J.* — 2000. — Vol. 41, N 2. — P. 226–229.
 35. *Wald N. J.* Advances in antenatal screening for Down's syndrome / Wald N. J., Hackshaw A. // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2000. — Vol. 14, N 4. — P. 563–580.
 36. *Ying S. Y.* Inhibins, activins and follistatin: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone / Ying S. Y. // *Endocrin. Rev.* — 1988. — Vol. 9. — P. 267–293.

PERSPECTIVES OF NEW SERUM MARKERS FOR
BIOCHEMICAL SCREENING IN PREGNANCY

Kascheeva T. K.

■ **Summary:** The benefit of detecting chromosomal anomalies before birth is nowadays widely acknowledged. As a result screening programs have been established in many countries in which the risk

of chromosomal abnormalities is calculated for every pregnancy. There are some data about application of maternal serum inhibin A as Down syndrome and pre-eclampsia marker. The focus is thus on new early markers. In this paper a new maternal serum markers (PP13 and ADAM-12) and their applications are surveyed.

■ **Key words:** biochemical screening; maternal serum markers; inhibin A; placental protein 13; ADAM-12