

Харченко Т. В., Ильин А. Б.,
Абашин В. Г.

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

■ Известно, что хромосомные аномалии являются одной из наиболее важных причин спонтанного прерывания беременности. В данном обзоре дается краткий очерк цитогенетических нарушений, приводящих к невынашиванию беременности и эмбриональным потерям при вспомогательных репродуктивных технологиях. Проанализирована структура хромосомных аномалий плода при спонтанных абортах и влияние различных типов нарушений на прогнозирование исходов дальнейших беременностей. Рассмотрена тактика ведения пациентов-носителей сбалансированных хромосомных перестроек. Показана роль хромосомных аномалий в неудачах вспомогательных репродуктивных технологий и обоснована необходимость проведения цитогенетического обследования пар, нуждающихся в их применении.

■ **Ключевые слова:** спонтанные аборт, невынашивание, хромосомные аномалии, вспомогательные репродуктивные технологии

Спонтанное прерывание беременности является одним из основных механизмов естественного отбора у человека и препятствует появлению на свет больных детей. Как известно, приблизительно 10–15% всех клинически распознаваемых беременностей спонтанно прерывается на сроке до 16 недель, при этом значительная часть эмбрионов имеет генетическую патологию.

Наиболее значимыми причинами ранних эмбриональных потерь являются хромосомный дисбаланс [48] и генные мутации [1, 31]. В настоящем обзоре мы остановимся только на цитогенетических нарушениях, как на наиболее частой причине самопроизвольных выкидышей на разных стадиях эмбрионального развития.

Хромосомные аномалии плода как причина спонтанного прерывания беременности

Впервые связь спонтанных аборт с хромосомными аномалиями была показана в начале 60-х годов двадцатого века [11, 12]. В течение последующих десятилетий интерес к этой проблеме не ослабевает и генетические аномалии, как причина невынашивания беременности, продолжают оставаться объектом пристального внимания исследователей [7, 9, 32, 35, 45, 51, 53, 59].

В последние годы зарубежные исследователи пришли к выводу, что кариотипирование всех спонтанных аборт является необходимым этапом обследования при спонтанном прерывании беременности, и кариотип плода может являться одним из важнейших факторов оценки риска у женщин с невынашиванием [44, 53].

Известно, что около 50% выкидышей, произошедших в I триместре беременности, имеет различные хромосомные аномалии [14, 21]. Одним из механизмов, приводящих к прерыванию беременности плодом, несущим хромосомные аномалии, является нарушение развития хориона и плаценты [42]. Как показали совместные цитогенетические и патогистологические исследования, тяжесть нарушений эмбрионального развития связана с наличием хромосомных аномалий [3].

Частота встречаемости аномальных кариотипов при невынашивании коррелирует со сроком прерывания беременности и с возрастом матери. Чем раньше прерывается беременность, тем больший процент абортусов несет хромосомные перестройки. Так, при спонтанном прерывании беременности на сроках до 7–8 недель, особенно при сроке 4–5 недель, частота хромосомных аномалий достигает 80% [2], в то время как после 16 недель беременности этот показатель не превышает 17% [16]. Корреляции частоты встречаемости хромосомных aberrаций со сроком беременности выявлены и при исследовании кариотипов от индуцированных аборт [23].

Наиболее важным фактором возрастания частоты хромосомных aberrаций является увеличение возраста матери. У женщин старшего репродуктивного возраста частота хромосомных ано-

маний, как причина спонтанного прерывания беременности на сроках до 20 недель, превышает 80% [16, 44]. Основной причиной этого является увеличение частоты трисомий вследствие нерасхождений в мейозе [22, 28]. Все остальные типы хромосомных аномалий (включая трисомию по 16 хромосоме), выявляемые при спонтанных абортах, встречаются с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Следует отметить, что эффект резекции части яичника аналогичен эффекту старения и также приводит к увеличению числа трисомных зачатий [19].

В связи со столь высокой частотой хромосомных аномалий при ранних выкидышах встает вопрос о прогнозировании исходов последующих беременностей и риске рождения детей с хромосомной патологией. Многочисленные исследования показали, что структура хромосомной патологии при репродуктивных потерях в основном стабильна и повторяется в работах различных исследователей (таблица). Следует отметить, что спектр хромосомных аномалий, приводящих к невынашиванию беременности, существенно отличается от такового у новорожденных. Как видно из таблицы, различные трисомии составляют большую часть хромосомных аномалий при невынашивании. Наиболее частой генетической причиной невынашивания является трисомия по хромосоме 16 у эмбриона. Данная патология несовместима с жизнью и никогда не описана у новорожденных; также редки у новорожденных вторые по встречаемости при невынашивании трисомии по 15 и 22 хромосомам [14]. Напротив, трисомия по хромосоме 21, наиболее часто встречающаяся хромосомная аномалия у новорожденных, при спонтанных выкидышах составляет не более 10% от общего числа хромосомной патологии [17]. Описаны также случаи двойных и тройных трисомий [44].

Около 10% хромосомных аномалий при спонтанных абортах составляют три- и тетра-

плоидии [60]. Эти аномалии практически не встречаются у новорожденных: описаны лишь единичные случаи, при этом дети были либо мертворожденными, либо погибли в течение первых суток после родов [4].

Интересно отметить, что существенную долю хромосомных аномалий, приводящих к спонтанным абортам, составляют моносомии по X-хромосоме, хотя эта аномалия не вызывает тяжелой соматической патологии и новорожденные с кариотипом 45,X имеют нормальную жизнеспособность.

Около 5% хромосомных аномалий при репродуктивных потерях составляют структурные перестройки. Этот тип хромосомных аномалий наиболее редко встречается при исследовании спонтанных аборт, однако его значение нельзя недооценивать, ибо, как правило, такие аномалии не случайны, имеют родительское происхождение и являются основной наследственной цитогенетической причиной привычного невынашивания [52].

Знание кариотипа плода позволяет оценить риск повторения случаев невынашивания при последующих беременностях, а также риск рождения ребенка с хромосомной аномалией. Прогноз для последующих беременностей зависит от наличия и типа выявленных нарушений и различен для числовых или структурных аномалий.

Как это не парадоксально, нормальный кариотип плода является одним из факторов риска повторного невынашивания при следующих беременностях [53]. Выявление числовых аномалий кариотипа при ранних выкидышах, напротив, можно расценивать как относительно благоприятный прогностический признак. Анеуплоидии и полиплоидии при спонтанном прерывании беременности на ранних сроках, как правило, являются результатом случайного события и не рассматриваются как фактор риска для последующих беременностей [56]. Частота встречаемости числовых аномалий в споради-

Таблица

Структура хромосомной патологии при спонтанных абортах в I триместре беременности

Автор, дата публикации	Трисомии (%)		Полиплоидии (%)	45,X (%)	Структурные аномалии (%)
	Всего	В том числе трисомия 16			
Головачев Г. Д., 1983	50	—	25	20	5
Tharapel A. T. et al., 1985	50	—	16	20	4
Huisjes H. J., Lind T., 1990	51,6	—	20,4	19,7	4,1
Eiben B. et al., 1990	62,1	21,8	4,3	10,5	4,7
Be C. et al., 1997	61,6	18,8	20,4	10,6	
Awartani K. A. et al., 2001	66	—	19	8,5	2
Stephenson M. D. et al., 2002	66,9	—	19,5	9	4

ческих случаях выкидышей на ранних сроках достоверно выше, чем при привычном невынашивании [39]. Некоторые исследователи даже исключают семьи, имеющие выкидыши, связанные с анеуплоидией, из групп, анализируемых в связи с привычным невынашиванием [50]. Считается, что риск повторного прерывания беременности после аборта, связанного с наличием трисомии у плода, определяется лишь возрастанием числа трисомных зачатий при увеличении возраста женщины [22, 44, 50, 51] и не отличается от популяционного риска в данной возрастной группе.

Наличие у эмбриона несбалансированных структурных перестроек, напротив, является неблагоприятным прогностическим признаком. Такие структурные аномалии могут свидетельствовать о наследственных причинах невынашивания, и их выявление служит показанием для направления родителей на цитогенетическое обследование. При отсутствии данных о кариотипе выкидыша таким показанием является наличие двух и более случаев спонтанного прерывания беременности на ранних сроках [54].

Сбалансированные хромосомные перестройки у родителей как причина привычного невынашивания

Наличие сбалансированных хромосомных перестроек у одного из родителей является основной цитогенетической причиной привычного невынашивания [55]. Частота носительства хромосомных аномалий в семьях с невынашиванием более чем в 10 раз превышает популяционный уровень и по данным различных исследователей варьирует в диапазоне от 3,5 до 11,5% [24, 31, 50, 52]. При учете пар, имевших помимо спонтанных абортс случаи повторного рождения детей с хромосомной патологией, частота носительства достигала даже 16,4% [4].

Среди структурных аномалий, выявляемых в семьях с привычным невынашиванием, основная доля приходится на сбалансированные транслокации. Описаны многочисленные случаи привычного невынашивания в семьях с носительством транслокаций как по аутосомам [27, 48], так и по половым хромосомам [43, 46].

Определение типа хромосомного нарушения у родителей имеет первостепенное значение, поскольку помогает правильно оценить риск и разработать тактику ведения последующих беременностей. Имеет большое значение, кто из родителей является носителем структурной перестройки, поскольку эмпирический риск для потомства при наличии перестройки у матери выше, чем риск при отцовском носитель-

стве [54]. При некоторых сбалансированных транслокациях риск повторного спонтанного аборта или рождения ребенка с хромосомной патологией настолько велик, что методом выбора при лечении невынашивания в таких случаях является экстракорпоральное оплодотворение после проведения преимплантационной диагностики [15, 38, 46].

Своевременное выявление структурных перестроек у родителей необходимо еще и потому, что такие виды хромосомных нарушений, как гомологичные робертсоновские транслокации (транслокации типа центрического слияния), исключают даже возможность рождения здорового ребенка. Такие перестройки приводят либо к абсолютному невынашиванию беременности, либо к чередованию выкидышей и рождений детей с хромосомными заболеваниями [2]. Единственным решением проблемы в таких семьях будет являться экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорских половых клеток. Следует отметить, что при гомологичных робертсоновских транслокациях риск для потомства не зависит от того, кто из родителей является носителем.

Другим распространенным типом хромосомных аномалий в семьях с привычным невынашиванием являются инверсии [50, 54]. Основным механизмом формирования несбалансированных гамет при инверсиях является неравный кроссинговер, приводящий к возникновению несбалансированных структурных нарушений хромосом у плода. В ряде случаев наблюдается увеличение числа анеуплоидий при гаметогенезе [6]. Наличие инверсии у одного из родителей хотя и является фактором риска повторного возникновения аномалий кариотипа у плода, в большинстве случаев не исключает возможности благоприятного исхода последующих беременностей.

Значение структурных перестроек хромосом стало еще более заметно в последние годы, в связи с внедрением в практику современных молекулярно-цитогенетических методов, позволяющих выявить даже мелкие структурные перестройки, не определяемые при рутинном обследовании [13, 34]. В ряде случаев использование этих методов помогает выявить причину идиопатического невынашивания [10].

Примерно в 10% случаев привычного невынашивания у одного из родителей выявляется малопрцентный мозаицизм [29]. Случаи повторного рождения детей или привычных выкидышей с хромосомными аномалиями при отсутствии хромосомных нарушений у родителей принято объяснять гонадным мозаицизмом, то есть присутствием аномальных клонов только в ткани гонад [50].

Хромосомные аномалии как причина неудач при вспомогательных репродуктивных технологиях

Хромосомные нарушения могут быть задействованы в патогенезе имплантационных потерь и случаев невынашивания при экстракорпоральном оплодотворении [41, 46]. Сбалансированные транслокации у родителей, аналогичные выявляемым при привычных выкидышах, часто являются причиной неудач при вспомогательных репродуктивных технологиях. После проведения преимплантационной диагностики, исключающей использование эмбрионов, несущих хромосомные аномалии, результаты экстракорпорального оплодотворения значительно улучшаются [38].

Популяционно-цитогенетический анализ пар, прибегающих к экстракорпоральному оплодотворению, показал, что частота носительства хромосомных аномалий в этой группе в несколько раз выше популяционной и сходна с таковой в группе с привычным невынашиванием [47, 51]. Носительство сбалансированных хромосомных перестроек одним из родителей увеличивает риск неудачных процедур при экстракорпоральном оплодотворении. В связи с этим генетическая оценка должна рассматриваться как часть обследования пациентов, нуждающихся в применении вспомогательных репродуктивных технологий. Своевременное выявление хромосомных аномалий у лиц, планирующих экстракорпоральное оплодотворение, и анализ прогноза для потомства в таких случаях позволяет подобрать оптимальный метод решения проблемы бесплодия и сократить число репродуктивных потерь.

Выявление носительства хромосомных перестроек или невынашивание в анамнезе является показанием к преимплантационной диагностике при экстракорпоральном оплодотворении [15, 58]. Выявление хромосомных аномалий при преимплантационной диагностике позволяет многократно снизить имплантационные потери и случаи невынашивания беременности после ЭКО [36].

Особенно велик риск различных хромосомных нарушений у мужчин, нуждающихся в интрацитоплазматической инъекции спермы (ICSI). Несмотря на то, что с момента внедрения этого метода в 1992 году достигнуты значительные результаты в лечении мужского бесплодия, остаются некоторые сомнения в его безопасности. Причиной этих сомнений служит тот факт, что нарушения сперматогенеза у мужчин часто являются результатом хромосомных аномалий, что увеличивает риск повторения патологии или возникновения новых аномалий у потомства [20, 33]. Различные числовые и структурные нарушения хромосом

встречаются у лиц, которым показано ICSI, в несколько раз чаще, чем в популяции [25]. Особенно велик риск возникновения хромосомных аномалий у лиц, нуждающихся в использовании тестикулярной экстракции спермы [48].

У части пациентов, подвергающихся процедуре ICSI, наблюдаются различные хромосомные нарушения при гаметогенезе [18, 26]. Это может приводить к имплантационным потерям, спонтанному прерыванию беременности или рождению детей с хромосомными заболеваниями [5]. Хотя нет однозначного мнения по поводу исходов беременностей после ICSI [30, 39], знание о наличии хромосомных аномалий у мужчины необходимо, чтобы свести возможный риск к минимуму.

Важная роль, которую играют хромосомные аномалии в патогенезе спонтанных аборт и имплантационных потерь при вспомогательных репродуктивных технологиях, ставит акушеров-гинекологов перед необходимостью более широкого применения цитогенетического анализа при обследовании пар с привычным невынашиванием.

Литература

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину // Спб.: Интермедика.— 2000.— 271 с.
2. Головачев Г. Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель // М.: Медицина.— 1983.
3. Евдокимова В. Н., Никитина Т. В., Лебедев Н. Н., Суханова Н. Н., Назарова В. П. К вопросу о соотношении полов при ранней эмбриональной летальности у человека // Онтогенез.— 2000.— Т. 31.— № 4.— С. 251–257.
4. Симпсон Дж. Л., Голбус М. С., Мартин Э. О., Карто Г. Е. Генетика в акушерстве и гинекологии // М.: Медицина.— 1985.— 351 с.
5. Aboulghar M., Aboulghar H., Mansour R., Serour G., Amin Y., El-Ihani H. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive ICSI babies // Fertil. Steril.— 2001.— Vol. 76.— N 35.— P. 513–514.
6. Amiel A., Sardos-Albertini F., Fejgin M. D., Sharony R., Diukman R., Bartoov F. Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv 9) and C-heterochromatin // B. J. Hum. Genet.— 2001.— Vol. 46.— N 5.— P. 245–250.
7. Awartani K. A., Robinson N. P., Stephenson M. D. Cytogenetic analyses of miscarriages from couples with recurrent miscarriage // Fertil. Steril.— 2001.— Vol. 76.— N 35.— P. 596–597.
8. Be C., Velasquez P., Youlton R. Spontaneous abortion: cytogenetic study of 609 cases // Rev. Med. Chil.— 1997.— Vol. 125.— N 3.— P. 317–322.
9. Boue J., Boue A., Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions // Teratology.— 1975.— N 12.— P. 11–16.
10. Cai T., Yu P., Tagle D. A., Lu D., Chen Y., Xia J. A de novo complex chromosomal rearrangement with a translocation 7; 9 and 8q insertion in a male carrier with no infertility // Hum. Reprod.— 2001.— N 1.— P. 59–62.

11. Carr D. H. Chromosome studies in spontaneous abortions // *Obst. Gynecol.*— 1965.— Vol. 26.— P. 308–326.
12. Carr D. H. Chromosome studies in spontaneous abortions // *Lancet*.— 1961.— P. 603–606.
13. Daniely M., Barkai G., Goldman B., Aviram-Goldring A. Structural unbalanced chromosome rearrangements resolved by comparative genomic hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.*— 1999.— Vol. 86.— N 1.— P. 51–55.
14. Early pregnancy failure // Ed. by Huisjes H. J., Lind T. 1990, Edinburg, London.
15. Egozcue J., Santalo J., Gimenez C., Perez N., Vidal F. Preimplantation genetic diagnosis // *Mol. Cell Endocrinol.*— 2000.— Vol. 166.— N 1.— P. 21–25.
16. Eiben B., Borgmann S., Scubbe I., Hansman I. A cytogenetic study directed from chorionic villi of 140 spontaneous abortions // *Hum. Genet.*— 1987.— Vol. 77.— P. 137–141.
17. Eiben B., Bartels L., Bahr-Porsch S., Borgman S., Gatz G., Gellers G., Gaebel R., Hammans W., Henteman M., Osmers R., Raiyskolf R., Hansmann J. Cytogenetic analyses of 750 spontaneous abortions with the direct preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage // *Am. J. Hum. Genet.*— 1990.— Vol. 47.— N 4.— P. 656–663.
18. Escudero T., Aldelhadji J., Sandalinas M., Munne S. Predictive value of sperm chromosome analyses on the outcome of PGD for translocations // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 76.
19. Freeman S. B., Jang Q., Alrah K., Taft L. F., Sherman S. L. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 66.— P. 1680–1683.
20. Geneix A., Schubert B., Force A., Rodet K., Briancon G., Boucher D. Sperm analysis by FISH in a case of t(17;22) (q11; q12) balanced translocation: case report // *Hum. Reprod.*— 2002.— N 2.— P. 325–331.
21. Hassold T., Jacobs P. Trisomy in man // *Ann. Rev. Genet.*— 1984.— Vol. 18.— P. 69–97.
22. Hehara S., Jaegashi N., Maeda J., Hoshi N., Fujimoto S., Fujimori K., Janagida K., Jamanaka M., Hirahara F., Jajima A. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations analyses of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 and 45X in 1076 Japanese mothers // *J. Obst. Gynaecol. Res.*— 1999.— Vol. 25.— N 6.— P. 373–379.
23. Hoshi N., Hanatani K., Kishida T., Sagava T., Fujimoto S. Chromosomal analyses in 894 induced abortions from women of advanced maternal age in relations to gestational weeks and fetal sex ratio // *J. Obst. Gynaecol. Res.*— 1997.— Vol. 23.— N 1.— P. 1–7.
24. Jiang J., Fu M., Wang D. Cytogenetic analysis in 61 couples with spontaneous abortions // *Chin. Med. J. (Engl.)*.— 2001.— Vol. 114.— N 2.— P. 200–201.
25. Jonson M. D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility recommendations for genetic counseling and screening // *Fertil. Steril.*— 1998.— Vol. 70.— N 3.— P. 397–411.
26. Kearns W. G., Pang M. G., Griffin D., Brihn L., Stacey M., Doncel G. F., Oehninger S., Acosta A. A., Hoegerman S. F. Methods molecular cytogenetic analysis of sperm from infertile males undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Mol. Biol.*— 2000.— Vol. 123.— P. 307–321.
27. Kim S. K., Kim H. J., Yang Y. H., Kim I. K., Bai S. W., Kim J. Y., Park K. H., Cho D. J., Song C. H. A case with balanced chromosome rearrangement involving chromosomes 9, 14, and 13 in a woman with recurrent abortion // *Yonsei Med. J.*— 2001.— Vol. 42.— N 3.— P. 345–348.
28. Kline J., Kinney A., Levin B., Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 67.— N 2.— P. 395–404.
29. Kuo P. L. Maternal trisomy 21 mosaicism and recurrent spontaneous abortions // *Fertil. Steril.*— 2002.— Vol. 78.— P. 432–433.
30. Lam R., Ma S., Robinson W. P., Chan T., Yuen B. H. Cytogenetic investigation of fetuses and infants conceived through intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 76.— N 6.— P. 1272–1275.
31. Lanasa M. C., Hogge A., Kubik C. J., Ness R. B., Harger J., Nagel T., Prosen T., Markovic N., Hoffman E. P. A novel X-chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 185.— N 3.— P. 563–568.
32. Landi S., Barale R. Sister chromatid exchanges, chromosome aberrations and micronuclei in female lymphocytes: correlations with biological rhythms, miscarriages and contraceptive pill use // *Mutagenesis*.— 1999.— Vol. 14.— N 6.— P. 581–586.
33. Levron J., Aviram Goldring A., Magdar I., Raviv G., Bercai C., Dor J. Sperm chromosome abnormalities in men with severe male factor infertility who are undergoing in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 76.— N 3.
34. Lomax B., Tang S., Separovic E., Phillips D., Hillard E., Thomson T., Kalousek D. K. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 66.— N 5.— P. 1516–1521.
35. Mennuti M. T., Jingeleski S., Schwarz R. H., Mellman W. J. An evaluation of cytogenetic analysis as a primary tool in the assessment of recurrent pregnancy wastage // *Obstet. Gynecol.*— 1978.— Vol. 52.— N 3.— P. 308–313.
36. Munne S. Preimplantation genetic diagnosis of structural abnormalities // *Mol. Cell. Endocrinol.*— 2001.— Vol. 183.— Suppl. 1.— P. 55–58.
37. Munne S., Scott R., Sabl D., Cohen J. First pregnancies after preconception diagnosis of translocations of maternal origin // *Fert. Steril.*— 1998.— Vol. 69.— P. 675–681.
38. Munne S., Cohen J., Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications // *Fert. Steril.*— 2002.— Vol. 78.— N 2.— P. 234–236.
39. Ogasawara M., Aoki K., Okada S., Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.*— 2000.— Vol. 73.— N 2.— P. 300–304.
40. Palermo G. D., Neri Q. Vol., Hariprasad J. J., Davis O. K., Veeck L. L., Rosenwaks Z. ICSI and its outcome // *Semin. Reprod. Med.*— 2000.— Vol. 18.— N 2.— P. 161–169.
41. Pergament E., Confino E., Zhang J. X., Roscetti L., Xien Chen P., Wellman D. Recurrent triploidy of maternal origin // *Prenat. Diagn.*— 2000.— Vol. 20.— N 7.— P. 561–563.
42. Qumsiyeh M. B., Kim K. R., Ahmed M. N., Bradford W. Cytogenetics and mechanisms of spontaneous abortions: increased apoptosis and decreased cell proliferation in chromosomally abnormal villi // *Cytogenet. Cell Genet.*— 2000.— Vol. 88.— N 3–4.— P. 230–235.
43. Rajcan-Separovic E., Robinson W. P., Stephenson M., Pantzar T., Arbour L., McFadden D., Guscott J. Recurrent trisomy 15 in a female carrier of der(15), t(Y;15)(q12;p13) // *Am. J. Med. Genet.*— 2001.— Vol. 99.— N 4.— P. 320–324.
44. Robinson W. P., McFadden D. E., Stephenson M. D. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy // *Am. J. Hum. Genet.*— 2001.— Vol. 69.— P. 1245–1254.

45. *Sanchez J. M., Franzi L., Colli F., De Diaz S. L., Panal M., Dubner M.* Cytogenetic study of spontaneous abortions by transabdominal villus sampling and direct analysis of villi // *Prenat. Diagn.*— 1999.— N 7.— P. 601–603.
46. *Scriven P. N., Flinter F. A., Braude P. R., Ogilvie C. M.* Robertsonian translocations — reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // *Hum. Reprod.*— 2001.— N 11.— P. 2267–2273.
47. *Shreurs A., Legius E., Muleman Ch., Fryns J. P., D'Hooghe T. M.* Increased frequency of chromosome abnormalities in female partners in couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.*— 2000.— Vol.74.— N 1.— P. 94–96.
48. *Silber S., Escudero T., Lenahan K., Abdelhadi I., Kilani Z., Munne S.* Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction // *Fertil. Steril.*— 2003.— Vol.79. N1.— P. 30–38.
49. *Stasiewicz-Jarocka B., Raczkiwicz B., Kowalczyk D., Zawada M., Midro A. T.* Genetic risk of families with t(1;2)(q42;q33) GTG, RHG, QFQ, FISH // *Ginek. Pol.*— 2000.— Vol. 71.— N 10.— P. 1262–1272.
50. *Stephenson M. D.* Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples // *Fertil. Steril.*— 1996.— Vol. 66.— P. 24–25.
51. *Stephenson M. D., Awartani K. A., Robinson W. P.* Cytogenetic analyses of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case control // *Human Reprod.*— 2002.— Vol. 17.— N 2.— P. 446–449.
52. *Stern C., Pertile M., Norris H., Hale L., Baker H. W.* Chromosome translocations in couples with in vitro fertilization implantation failure // *Hum. Reprod.*— 1999.— N 8.— P. 2097–2101.
53. *Stern S. J., Dorfmann A. D., Gutierrez-Najar A. J., Cerrillo M., Coulam C. B.* Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with or without a history of recurrent spontaneous abortions // *Fertil. Steril.*— 1996.— Vol. 65.— P.250.
54. *Tharapel A. T., Tharapel S. A., Bannirman R. M.* Recurrent pregnancy losses and parental chromosome aberrations: a review // *British. J. Obst. Gynaecol.*— 1985.— Vol.92.— P. 899–914.
55. *Tulpara M., Ylikorkala O.* Current concept in the pathogenesis of recurrent miscarriage // *Curr. Obst. Gynaecol.*— 1999.— Vol. 9.— N 1.
56. *Warburton D., Kline J., Stein Z., Hutzler M., Chin A., Hassold T.* Does the karyotype of spontaneous abortion predicts the karyotype of subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.*— 1987.— Vol. 41.— P. 465–483.
57. *Waters J. J., Campbell P. L., Crocker A. J., Campbell C. M.* Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories // *Hum. Genet.*— 2001.— Vol. 108.— N 4.— P. 318–327.
58. *Wilton L.* Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review // *Prenat. Diagn.*— 2002.— Vol.22.— N 6.— P. 512–518.
59. *Yusuf R. Z., Naeem R.* Cytogenetic studies of spontaneous miscarriages: a seven year study to compare significance of primary vs. secondary culture methods for assessment of fetal karyotype yield and maternal cell contamination // *Early Pregnancy* 2001.— N 2.— P. 121–131.
60. *Zaragoza M. Vol., Surti U., Redlin R.W., Millie E., Chakravati A., Hassold T. J.* Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions. Predominance of diandry and association with the partial hydatiform mole // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 66.— P. 1807–1820.

CYTOGENETICAL ASPECTS OF MISCARRIAGES AND REPRODUCTIVE FAILURES AT ASSISTED FERTILIZATION TECHNOLOGIES

Charchenko T. V., Ilyin A. B.,
Abashin V. G.

■ **The summary:** It is known that chromosomal abnormalities are one of the most important causes of the spontaneous abortions. In this review we have considered the cytogenetical disturbances which can lead to miscarriages and embryo losses at assisted fertilization technologies. We have analyzed the structure of chromosome aberrations in spontaneous abortions and influence of the different types of alterations on the forecasting the future pregnancy outcomes. It has been considered the probability of recurrence of the pregnancy losses in patients-carriers of structural balanced chromosome rearrangements. In vitro fertilization implantation failures like as the miscarriages can depend on presence of chromosome anomalies including the occasions when the parents are the carriers of structural unbalanced rearrangements. So the karyotyping of couples, which require the assisted fertilization technologies, should be the necessary part of preliminary investigation.

■ **Key words:** spontaneous abortions, miscarriages, chromosomal abnormalities, assisted fertilization techniques