

Л.В. ТАВОКИНА, Н.И. СОПКО,
В.А. БУЙНОВА, Я.А. СОПКО, Е.В. БАРОНОВА

Клиника «Исида», Киев

СЛОЖНЫЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЛУЧАЙ МОЗАИЦИЗМА ТРИСОМИИ ХРОМОСОМЫ 16, ВЫЯВЛЕННЫЙ ПРЕНАТАЛЬНО



Представлено описание сложного случая пренатальной диагностики мозаицизма трисомии хромосомы 16. По результатам скрининга протекающая с угрозой прерывания беременность была отнесена в группу высокого риска. При ультразвуковом исследовании у плода 19 нед развития диагностирован комплекс фенотипических проявлений хромосомной патологии: врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), гиперэхогенный кишечник, аплазия артерии пуповины и др. В ходе молекулярно-цитогенетического анализа в клетках плаценты обнаружен кариотип с трисомией по хромосоме 16 (47,XX,+16). В амниоцитах околоплодных вод установлен мозаицизм трисомии хромосомы 16: 47,XX,+16/46,XX. Патанатомическое исследование абортуса верифицировало множественные врожденные пороки развития.

© Л.В. ТАВОКИНА, Н.И. СОПКО, В.А. БУЙНОВА,
Я.А. СОПКО, Е.В. БАРОНОВА, 2006

ISSN 0564–3783. Цитология и генетика. 2006. № 3

Введение. Известен целый ряд генетических заболеваний человека, связанных с патологией хромосомы 16. Благодаря внедрению в клиническую практику современных молекулярно-цитогенетических методов в последние годы диагностика заболеваний, обусловленных хромосомными аномалиями, не представляет особых трудностей. Тем не менее изучение болезней, вызванных числовыми или структурными aberrациями хромосомы 16, только начинается, так как каждый описываемый случай нуждается в индивидуальном анализе.

Наиболее исследованным генетическим заболеванием с участием хромосомы 16 является трисомия по указанной хромосоме. Так, согласно статистическим данным, по причине трисомии хромосомы 16 ежегодно в США происходит потеря около 100 000 беременностей, что соответствует 10 % всех замерших беременностей [1].

Хотя полная трисомия по хромосоме 16 несовместима с жизнью, известен ряд типов аномалий этой хромосомы, при которых возможно рождение ребенка. Количество таких детей небольшое, но постоянно увеличивается. Среди последних — мозаичный вариант трисомии по хромосоме 16, при котором не все клетки/ткани индивидуума несут третью копию этой хромосомы; мозаичная трисомия по хромосоме 16, ограниченная плацентой, т.е. аномальная хромосома присутствует только в клетках этой ткани; унипарентная дисомия хромосомы 16, при которой присутствуют две копии нормальной хромосомы, но обе эти копии унаследованы от одного из двух родителей (унипарентную дисомию наиболее часто находят в сочетании с мозаичной трисомией хромосомы 16); частичная трисомия хромосомы 16 (16r+ или 16q+), при которой присутствует незначительный фрагмент хромосомы; частичная моносомия 16r– или 16q–, т.е. потеря небольшого фрагмента хромосомы; структурные перестройки, в частности, транслокации.

Часть из перечисленных аномалий в кариотипе с участием хромосомы 16 (плацентарный мозаицизм, сбалансированные транслокации) не дают какой-либо клинической картины заболевания. В других случаях спектр клинических проявлений заболевания будет зависеть от конкретной аномалии хромосомы 16, найден-

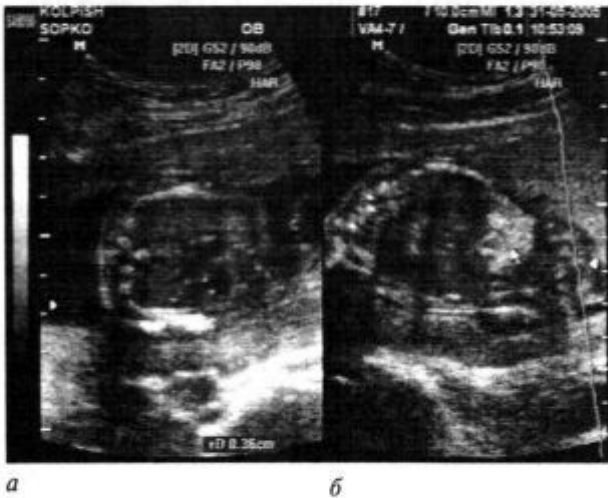


Рис. 1. Дефект межжелудочковой перегородки сердца (а) и гиперэхогенный кишечник (б)

ной в кариотипе пациента. Среди пороков развития наиболее часто встречаются пороки сердца. Выделяют врожденные аномалии развития почек, костной системы, лицевые дисморфии, патологию экстраэмбриональных структур (плаценты, пуповины), а также отставание в физическом и психическом развитии [2].

Внедрение в практику акушерства и гинекологии методов пренатальной диагностики дает возможность раннего выявления хромосомной патологии у плода, что позволяет своевременно принять решение о дальнейшем ведении беременности с минимализацией психологических проблем для матери и рациональным планированием последующей беременности.

В настоящей работе представляем описание сложного случая пренатальной диагностики трисомии хромосомы 16.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование всех органов и систем плода осуществляли на аппарате «Медисон-8800». Инвазивные процедуры (трансабдоминальный амниоцентез и биопсия плаценты) проводили в 19 нед беременности с последующим цитогенетическим исследованием полученного материала.

Хромосомные препараты биоптата плаценты получали методом кратковременного культивирования (18 ч, +37 °С, 5 % CO₂). Культивированию предшествовала синхронизация процессов деления клеток в ткани при + 4 °С

в течение 3—4 ч. Препараты метафазных хромосом получали мацерированием ворсин плаценты в 60%-ной уксусной кислоте согласно общепринятой технике «отпечатков» [3] в нашей модификации [4].

Первичную культуру амниоцитов получали в течение 8—10 дней культивирования стандартным методом [3]. Культивированные клетки кратковременно обрабатывали раствором версена и 0,25%-ным раствором трипсина, затем гипотоническим 0,075 М раствором KCl (+37 °С) с последующей фиксацией метанол-уксусной смесью (3 : 1). Взвесь клеток наносили на предметное стекло.

Культивирование лимфоцитов периферической крови отца и матери проводили полумикрометодом с дальнейшим использованием стандартного метода [3] получения препаратов фиксированных метафаз.

Для цитогенетического исследования метафазных пластин клеток плаценты, амниоцитов и лимфоцитов использовали GTG и CBG техники дифференциальной окраски хромосом по длине [5].

Интерфазный FISH-анализ осуществляли на некультивированных клетках ворсин плаценты и некультивированных амниоцитах, зафиксированных в метанол-уксусной смеси (3:1) [3]. Гибридизацию *in situ* проводили со специфическими к хромосоме 16 альфоидными ДНК-пробами из коллекции цитогенетической лаборатории Национального центра психического здоровья РАМН (Москва, Россия) [6] согласно протоколу, разработанному Soloviev et al. [7]. Для детекции меченных биотином проб ДНК использовали слой флюоресцеинавида («Sigma»). Идентификацию хромосом осуществляли с помощью DAPI окраски. Для составления кариотипов хромосом, полученных из различных клеток, и регистрации гибридизационных сигналов использовали программу CytoVision (США).

Результаты исследований. Пациентка К., 32 лет, обратилась в отделение амбулаторной помощи клиники «Исида» в сроке 11—12 нед беременности для проведения пренатальных исследований в рамках «Пакета акушерского скрининга»: двойной тест в 11—12 нед (УЗИ и определение уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина (В-hCG), ассоции-

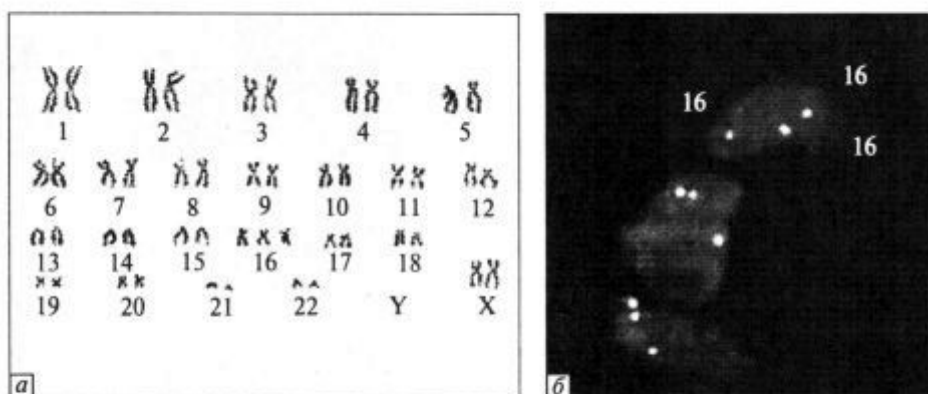


Рис. 2. Кариотип пробанда 47,XX,+16, эпителиальные клетки ворсин плаценты, GTG-метод дифференциальной окраски хромосом (а); интерфазный FISH-анализ с альфоидными ДНК пробами (D16Z1) (б)

ированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и тройной тест в 16—17 нед (УЗИ и определение уровня альфафетопротеина (MS-AFP), неконъюгированного эстриола (uE3) (В-hCG).

С ранних сроков (7—8 нед) течение беременности осложнилось угрозой прерывания с кровянистыми выделениями из половых путей. До 18 нед трижды проводили стационарное лечение угрозы прерывания. В 19 нед гестации при ультразвуковом исследовании у плода был обнаружен врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки в мембранозной части до 3,6 мм (рис. 1, а). Тщательное исследование всех органов и систем плода, а также экстраэмбриональных структур показало наличие гиперэхогенного кишечника (рис. 1, б) и аплазии артерии пуповины, которые являются ультразвуковыми маркерами хромосомных аномалий.

По результатам скрининга (повышенный риск трисомии 18 — 1 : 95), а также с учетом наличия врожденного порока сердца и ультразвуковых маркеров анеуплоидий женщине было рекомендовано проведение инвазивной процедуры с целью определения кариотипа плода.

Интересно, что уровни альфа-фетопротеина, бета-субъединицы хорионического гонадотропина и свободного эстриола, определенные в сроке 16 нед в одной из городских лабораторий, не использующей «Программу акушерского скрининга» (разработанную в клинике «Исида»), соответствовали нормальным показателям для данной лаборатории.

Пациентке был произведен трансабдоминальный амниоцентез и плацентоцентез. Объектами для цитогенетического исследования послужили клетки ворсин плаценты и амниоциты околоплодных вод. В ходе цитогенетического анализа в клетках плаценты был установлен кариотип с полной трисомией по хромосоме 16 (47,XX,+16) (рис. 2, а). Это было подтверждено в ходе дальнейшего исследования интерфазных ядер клеток плаценты методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с использованием прицентромерных зондов ДНК к хромосоме 16. В 97 интерфазных ядрах (всего обследовано 100 клеток) регистрировалось три сигнала (рис. 2, б).

Однако учитывая то, что полную трисомию по хромосоме 16 обнаруживают только в материале беременностей, замерших в первом триместре, а плацента является экстраэмбриональной, но не эмбриональной тканью, возникла необходимость тщательного анализа клеток околоплодных вод. Поэтому был произведен интерфазный FISH-анализ с альфоидными пробами ДНК к хромосоме 16 на некультивированных клетках амниотической жидкости. Результаты такого исследования обнаружили мозаичный кариотип по хромосоме 16, так как в 45 из 100 интерфазных ядер визуализировали три гибридизационных сигнала, а в 55 — два.

Хорошо известно, что только культивирование амниоцитов позволяет получить необходимое количество метафазных пластинок, чтобы окончательно установить кариотип плода. Однако при длительном их культивировании (свыше 10 сут) возможна пролиферация

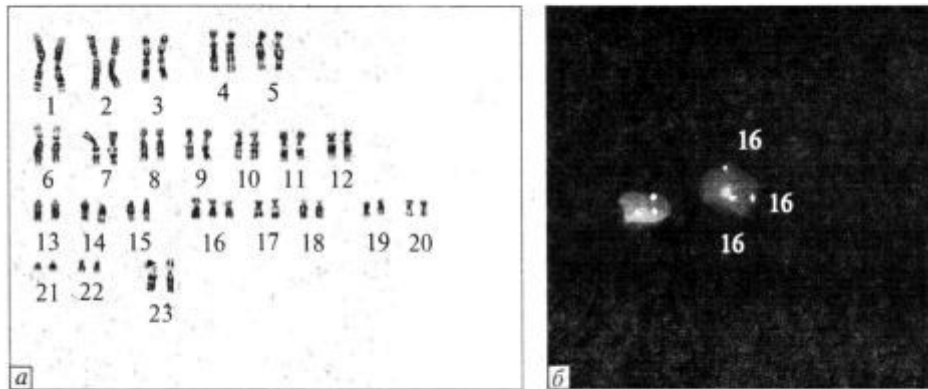


Рис. 3. Клон клеток с кариотипом 47,XX,+16: *a* — 8-дневная культура амниоцитов получена из околоплодных вод, GTG-метод дифференциальной окраски хромосом; *b* — некультивированные амниоциты, интерфазный FISH-анализ с альфонидными ДНК пробами (D16Z1)

клеток материнского происхождения, которые контаминируют образец во время аспирационной биопсии, что, в свою очередь, приводит к ложному цитогенетическому диагнозу. В культивированных амниоцитах, зафиксированных на 8-е сутки, был подтвержден мозаичный кариотип плода, но соотношение нормального и аномального клонов отличалось от соотношения, установленного в интерфазных ядрах некультивированных клеток плаценты и амниоцитах.

Таким образом, в культивированных и некультивированных амниоцитах околоплодных вод с применением цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов диагностики был установлен следующий кариотип плода: $\text{mos } 47,XX,+16$ [12] / $46,XX$ [18] или $\text{mos } 47,XX,+16, \text{ nuc ish } 16(\text{D16Z1} \times 3)$ [38] / $46,XX, \text{ nuc ish } 16(\text{D16Z1} \times 2)$ [62] (рис. 3).

Дополнительное исследование метафазных хромосом плода С (СВГ) методом с применением гидроокиси бария обнаружило частичную инверсию хромосомы 9 (9phqh).

Такая же частичная инверсия хромосомы 9 была выявлена в кариотипе матери ($46,XX, 9\text{phqh}$) пробанда при цитогенетическом анализе лимфоцитов периферической крови. Кариотип отца был нормальным — $46,XY$.

Таким образом, в результате комплексного обследования материала инвазивной пренатальной процедуры по двум тканям (ворсины плаценты и амниоциты околоплодных вод) был установлен мозаичный вариант трисомии по хромосоме 16, в связи с чем беременность

была прервана по медико-генетическим показаниям в сроке 21 нед.

При патанатомическом исследовании абортуса обнаружены множественные врожденные пороки развития (МВПР): дефект межжелудочковой перегородки сердца, стеноз тощей кишки, гипоплазия толстого кишечника, синдактилия II—III пальцев левой стопы, лицевые дисморфии, аплазия артерии пуповины.

Обсуждение полученных данных. Полные трисомии по хромосоме 16 несовместимы с жизнью. Другие аномалии хромосомы 16 встречаются крайне редко у живорожденных детей. В литературе описаны единичные случаи частичной моносомии длинного плеча, трисомии длинного и короткого плеч этой хромосомы, известны сообщения о кольцевой хромосоме 16 [8—10]. Все описанные случаи являются тяжелыми хромосомными заболеваниями. Общим для детей, рожденных с такой патологией, является гипоплазия, аномалии черепа и лица, пороки сердца и почек, умственная отсталость и др. Однако при каждой конкретной аномалии хромосомы 16 говорить о синдроме преждевременно.

В то же время полная трисомия хромосомы 16 — очень частая патология в материале спонтанных абортусов, что опять же подтверждает несовместимость с жизнью пороков развития при этой аномалии хромосомы 16. Исследования, выполненные на материале неразвивающихся беременностей, позволили установить, что все хромосомы могут быть участниками трисомий, однако некоторые трисомии встре-

чаются гораздо чаще, например, трисомия 16 встречается в 15 % случаев всех трисомий [11, 12]. При такой хромосомной патологии развитие эмбриона чаще всего останавливается на стадии эмбрионального диска. Такая беременность характеризуется наличием маленького плодного яйца диаметром около 2,5 см, в полости хориона находится небольшой амниотический пузырек около 5 мм в диаметре и эмбриональный зачаток размером 1–2 мм [13]. Для некоторых случаев трисомий (16, 21) было определено происхождение лишней хромосомы. Оказалось, что возраст матери связан с повышением риска указанных трисомий только в случае материнского происхождения лишней хромосомы [14]. Не было обнаружено связи возраста отца с повышением риска этих трисомий [15].

За последнее десятилетие в литературе появилось большое количество публикаций о встречаемости аномалии среди живорожденных детей, для которых кариотип с трисомией по хромосоме 16 установлен только в некоторых тканях. Это так называемые мозаичные варианты трисомии хромосомы 16.

В цитогенетике под мозаицизмом принято понимать сочетание в тканях индивидуума клеточных клонов с различным хромосомным набором. При истинном (генерализованном) мозаицизме смесь клеток с нормальным и аномальными кариотипами может быть представлена во всех тканях организма. Хромосомный мозаицизм по половым хромосомам, многим ауто索мам и даже целым геномам установлен у пациентов с хромосомными болезнями, но с более мягким проявлением фенотипических признаков, клинических симптомов, большей продолжительностью жизни, чем при полной форме гетероплоидии.

Кроме этого, существует ограниченный мозаицизм, при котором аномальный клон клеток ограничен какой-либо одной тканью. Применение инвазивных методов пренатальной диагностики обнаружило существование плацентарного мозаицизма. Другими словами, аномальный клон клеток присутствует только в хорионе/плаценте (производные трофобласта или экстраэмбриональной мезодермы) и не обнаруживается в клетках околоплодных вод и тканях плода.

Работами последних лет показано, что для зародышей человека доимплантационной стадии мозаицизм рассматривается как нормальное явление [16, 17]. Однако анализ этапов развития и дифференцировки зачатков всех органов и тканей зародыша так же, как и внезародышевых оболочек, с учетом проспективной судьбы клеток ранних стадий дроблений [18] показал, что анеуплоидии, обнаруженные в хорионе (плаценте), не во всех случаях ограничиваются только этими тканями. Поэтому влияние ограниченного плацентой мозаицизма на более поздних стадиях внутриутробного развития на течение и исход беременности неоднозначно. Показано, что хромосомный мозаицизм в тканях плода подтверждается в 10 % случаев при обнаружении его в плаценте [19], что составляет 0,1 % от всех развивающихся беременностей [20].

В литературе описаны случаи мозаицизма, ограниченного плацентой, для трисомий по хромосомам 2, 3, 7, 8, 9, 16, и 22 [21, 22]. Частота таких трисомий колеблется от 9–91 случая на 100 000 беременностей. В настоящее время ограниченный плацентой мозаицизм как вариант физиологической (прогрессирующей) беременности подтвержден многочисленными результатами пренатальной и постнатальной диагностики. Наряду с этим в некоторых случаях существует риск обнаружения мозаичных по конкретной трисомии клонов в тканях новорожденного, особенно, если пренатально выявляются какие-либо ультразвуковые маркеры.

В зависимости от локализации аномальных клеток в тканях хориона/плаценты выделяют три типа плацентарного мозаицизма [18]. Так, например, мозаицизм трисомии по хромосоме 16 ассоциирован с третьим типом мозаицизма, при котором анеуплоидия затрагивает всю плаценту. Кроме этого, показано, что для данного типа мозаицизма характерна коррекция анеуплоидии за счет утраты лишней хромосомы из триады, которая в 1/3 случаев сопровождается формированием псевдонормальной диплоидной клеточной линии с однородительской (унипарентной) дисомией. Однородительская гетеродисомия обусловлена, как правило, нерасхождением хромосом в первом делении мейоза, а изодисомия — во втором делении [18].

По литературным данным исход беременности при пренатально выявленной трисомии хромосомы 16 в плаценте зависел от того, была ли подтверждена эта трисомия в клетках амниотической жидкости или лимфоцитах пуповинной крови плода [23], а также от результатов ДНК диагностики унипарентной дисомии [24]. Так, Yong et al. [25] проанализировали 162 случая мозаицизма трисомии хромосомы 16, выявленной пренатально. Только 66 % беременностей завершились родами в сроке 35—36 нед с гипоплазией плода. Из них 45 % имели один из пороков развития, в основном это были пороки сердца или гипоспадия. Как правило, МВПР имели те плоды, у которых плацентарная трисомия была подтверждена в амниоцитах. Если новорожденным с подозрением на мозаичный вариант трисомии хромосомы 16, согласно клинической картине, проводилось исследование фибробластов кожи, в некоторых случаях у них находили анеуплоидные клетки [23].

Показано, что клиническая картина мозаичных трисомий хромосомы 16 весьма разнообразна, но в зависимости от результатов цитогенетического анализа и ДНК диагностики она сводится к следующему: пренатальное и постнатальное отставание в росте, дисморфии, пороки сердца и почек, врожденные диафрагмальные грыжи и др. [26].

Случай, который представлен в настоящем сообщении, не отличался от подобных случаев мозаичных трисомий хромосомы 16, описанных в литературе. Вероятно, присутствие аномального клона не только в плаценте, но и в 38 % клеток околоплодных вод обусловило появление МВПР у плода, причем следует подчеркнуть, что проведение инвазивной процедуры было рекомендовано пациентке как по наличию ультразвуковых маркеров, так и по результатам скрининга, который показал повышенный риск трисомии хромосомы 18 (1 : 95). Интересно, что хромосомы 16 и 18 согласно номенклатуре относятся к одной Е-группе хромосом. В литературе представлены данные о том, что по результатам скрининговых программ женщины, плоды которых имели кариотип с мозаицизмом трисомии хромосомы 16, попадали в группу риска по хромосоме 21 [27].

В результате комплексного анализа данных ультразвукового и результатов тщательного молекулярно-цитогенетического обследования ворсин плаценты и клеток амниотической жидкости было принято решение прервать беременность. Патанатомическое исследование абортуса верифицировало множественные врожденные пороки развития.

Выводы. Таким образом, пренатальная диагностика аналогичных случаев — непростая задача, решение которой возможно только при комплексном подходе. Настоящим исследованием показано, что уже раннее проведение пренатального акушерского скрининга — двойной тест в 11—12 нед (УЗИ и определение уровня В-hCG и PAPP-A) и тройной тест в 16—17 нед (УЗИ и определение уровня MS-AFP, uE3, В-hCG) — позволило заподозрить хромосомную патологию у плода. Женщине было рекомендовано продолжить пренатальную диагностику инвазивными методами. Однако очевидно, что наиболее информативными оказались результаты сочетанного применения трансабдоминального амниоцентеза и биопсии плаценты. В ходе молекулярно-цитогенетического анализа в клетках плаценты обнаружен кариотип с трисомией по хромосоме 16 (47,XX,+16). Поскольку клон клеток с аномальным кариотипом не ограничивался только плацентой, а присутствовал в достаточно высоком проценте (38 %) в амниоцитах околоплодных вод и подтверждался наличием ультразвуковых маркеров хромосомной патологии (врожденный порок сердца, гиперэхогенный кишечник, аплазии артерии пуповины и др.), можно было говорить о кариотипе с мозаицизмом трисомии хромосомы 16 у плода.

Учитывая то, что мозаичную трисомию хромосомы 16 наиболее часто находят в сочетании с однородительской дисомией по этой хромосоме, в дальнейшем в случае расхождения результатов кариотипирования экстраэмбриональной (хорион/плацента) и эмбриональной тканей (амниоциты околоплодных вод или лимфоциты пуповинной крови плода) необходимо использование методов ДНК диагностики.

SUMMARY. We present the prenatally identified case of mosaicism of chromosome 16 trisomy. A patient with the

pregnancy complicated in the first trimester by the threat of breaking was referred to the high risk group according to the results of the screening program. The ultrasonic research revealed a number of phenotypical pathologies in 19-weeks-old fetus such as congenital heart disease (ventricular septal defect), hyperechoic bowel, single umbilical artery and some other ones. Cytogenetical and FISH analyses of the placental villi revealed karyotype with chromosome 16 trisomy. The further research of amniotic fluid cells revealed the karyotype of fetus as mos47,XX,+16 / 46,XX. The pathologoanatomic research of the abortus has verified the multiple congenital malformations.

РЕЗЮМЕ. Наведено опис складного випадку пренатальної діагностики мозаїцизму трисомії хромосоми 16. За результатами скринінгу вагітність, яка протікала з погрозою переривання, була віднесена до групи високого ризику. При ультразвуковому дослідженні у плода 19 тиж розвитку був діагностований комплекс фенотипових проявів хромосомної патології: вроджена вада серця (дефект міжшлункової перегородки), гіперехогенний кишечник, аплазія артерії пуповини та ін. В ході молекулярно-цитогенетического аналізу в клітинах плаценти виявлено каріотип із трисомією по хромосомі 16 (47,XX,+16). В амніоцитах навколоплідних вод встановлено мозаїцизм трисомії хромосоми 16: mos 47,XX,+16/46,XX. Патанатомічне дослідження абортуса верифікувало множинні вроджені вади розвитку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wolstenholme J.* An audit of trisomy 16 in man // *Prenat. Diagn. Feb.* — 1995. — **15** (2). — P. 109—121.
2. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н.* Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 107—112.
3. *Медицинские лабораторные технологи* : Справочник. В 2-х т. / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб, 1999. — 660 с.
4. *Тавокина Л.В., Сопко Н.І., Зінченко В.М., Марченко С.М., Нікітчина Т.В., Зукін В.Д.* Результаты пренатального комплексного цитогенетического обследования плодов у вагітних жінок з групи ризику з використанням інвазивних методів // *Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — 2004. — Вип. 13, кн. 5 — С. 188—196.
5. *Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И.* Хромосомы человека : Атлас. — М.: Медицина, 1982. — 260 с.
6. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Brusquant D., Carles E., Roizes G.* Two new cases of the christchurch (Ch 1) chromosome 21: evidence for clinical consequences of de novo deletion 21p- // *Цитология и генетика.* — 2002. — **36**, № 1. — С. 46—49.
7. *Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Ioannou P., Georghion A., Hadjimarcou M., Patsalis P., Roizes G., Sharonin V.O., Kravets V.S., Vorsanova S.G.* Identification and molecular-cytogenetic characterization of large subset of human plasmids, cosmids, PAC and YAC clones: the search of DNA probes for pre- and postnatal diagnosis // *Čs. Pediat.* — 1997. — **52**, № 7. — P. 529—538.
8. *Cohen M.M., Lerner C., Balkin N.E.* Duplication of 16p from insertion of 16p into 16q with subsequent duplication due to crossing over within the inserted segment // *Amer. J. Med. Genet.* — 1983. — **14**. — P. 89—96.
9. *Krauss C.M., Caldwell D., Atkins I.* Interstitial deletion and ring chromosome derived from 16q // *Med. Genet.* — 1987. — **24**. — P. 308—312.
10. *Naritomi K., Shiroa N., Izumikava Y., Sameshima K., Ohdo S., Hirayama K.* 16q21 is critical for 16q deletion syndrome // *Clin. Genet.* — 1988. — **33**. — P. 372—375.
11. *Лебедев И.Н., Острроверхова Н.В., Никитина Т.В., Суханова Н.Н., Назаренко С.А.* Молекулярно-цитогенетическая характеристика хромосомного дисбаланса в клетках спонтанных абортусов человека с низкой пролиферативной активностью in vitro // *Генетика.* — 2003. — **39**, № 8. — С. 1111—1122.
12. *Astner A., Schwinger E., Caliebe A., Jonat W., Gembruch U.* Sonographically detected fetal and placental abnormalities associated with trisomy 16 confined to the placenta. A case report and review of the literature // *Prenatal. Diagn.* — 1998. — **18** (12). — P. 1308—1315.
13. *Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности* / Под ред. Радзинского. — М., 2004. — 393 с.
14. *Ledbetter D.H., Engel E.* Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis // *Hum. Mol. Genet.* — 1995. — № 4. — P. 1757—1764.
15. *Kohlhase J., Janssen B., Weidenauer K., Harms K., Bartels I.* First confirmed case with paternal uniparental disomy of chromosome 16 // *Amer. J. Med. Genet.* — 2000. — **91** (3). — P. 190—191.
16. *Edwards R.G., Beard Y.B.* Oocyte polarity and cell determination in early mammalian embryos // *Mol. Hum. Repr.* — 1997. — **3**. — P. 863—905.
17. *Munne S., Cohen J.* Chromosome abnormalities in human embryos // *Hum. Repr. Update.* — 1998. — **4**. — P. 842—855.
18. *Кузнецова Т.В., Гагарина А.В., Баранов В.С.* Ограниченный плацентарный мозаицизм: биологические и медицинские аспекты // *Пренатальная диагностика.* — 2002. — **1**, № 2. — С. 141—153.
19. *Phillips O.P., Tharapel A.T., Lerner J.L.* Risk of Fetal mosaicism when placental mosaicism is diagnosed by chorionic villus sampling // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — **174**, № 3. — P. 850—855.

20. *Kalousek D.K.* Insights into intrauterine placental and fetal relationships from the cytogenetic perspective // *Čs. Pediatr.* — 1997. — **52**, № 7. — P. 523–529.
21. *Hsu L.Y., Yu M.T., Neu R.L., Van Dyke D.L., Benn P.A., Bradshaw C.L., Shafer L.G., Higgins R.R., Kodr G.S., Morton C.C., Wang H., Brothman A.R., Chadwick D., Distech C.M., Jenkins L.S., Kalousek D.K., Pantzar T.J., Wyatt P.* Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations // *Prenatal. Diagn.* — 1997. — **17** (3). — P. 201–242.
22. *Wolstenholme J.* Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization // *Prenatal. Diagn.* — 1996. — **16** (6). — P. 511–524.
23. *Pletcher B.A., Sanz M.M., Schlessel J.S., Kunaporn S., McKenna C., Bialer M.G., Alonso M.L., Zaslav A.L., Brown W.T., Ray J.H.* Postnatal confirmation of prenatally diagnosed trisomy 16 mosaicism in two phenotypically abnormal liveborns // *Prenatal. Diagn.* — 1995. — **15** (9). — P. 877–79.
24. *Garber A., Carlson D., Schreck R., Fischel-Ghodsian N., Hsu W.T., Oeztas S., Popkowitz S., Graham J.M.Jr.* Prenatal diagnosis and dysmorphic findings in mosaic trisomy 16 // *Prenatal. Diagn.* — 1994. — **14** (4). — P. 257–266.
25. *Yong P.J., Barret I.J., Kalousek D.K., Robinson W.P.* Clinical aspects, prenatal diagnosis, and pathogenesis of trisomy 16 mosaicism // *J. Med. Genet.* — 2003. — **10** (3). — P. 175–182.
26. *Devi A.S., Velinov M., Kamath M.V., Eisenfeld I., Neu R., Ciarleglio L., Greenstein R., Benn P.* Variable clinical expression of mosaic trisomy 16 in the newborn infant // *Amer. J. Med. Genet.* — 1993. — **52** (1). — P. 115–116.
27. *Hsu W.T., Shchp/n D.A., Mao R.* Mosaic trisomy 16 ascertained through amniocentesis: evaluation of 11 new cases // *Amer. J. Med. Genet.* — 1998. — **80** (50). — P. 473–480.

Поступила 16.02.06