

Н.И. СОПКО, Л.В. ТАВОКИНА,  
В.А. БУЙНОВА, А.М. БЫЧКОВА  
Клиника «Исида», Киев

## РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ



*В результате проведения 288 инвазивных манипуляций с использованием цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов выявлено 16 различных нарушений в кариотипе плода у беременных женщин групп высокого риска: наиболее часто — синдром Дауна (6) и Шерешевского-Тернера (4). Максимальное количество аномальных кариотипов (28,6 %) отмечалось у беременных с врожденными пороками развития плода. Получены доказательства повышенной частоты гетероморфизма гомологов некоторых хромосом в группах пациенток, где показанием для инвазивной процедуры послужили так называемые «мягкие УЗ-маркеры» анеуплоидий или сочетание последних с биохимическими маркерами. Среди различных подходов к формированию групп высокого генетического риска наиболее информативным оказался эхографический скрининг.*

© Н.И. СОПКО, Л.В. ТАВОКИНА, В.А. БУЙНОВА,  
А.М. БЫЧКОВА, 2006

**Введение.** Хромосомные аномалии выявляются в кариотипе 1—2:1000 живорожденных. Как правило, возникают они в момент зачатия или на самых ранних стадиях развития зародыша и могут быть диагностированы достаточно рано с помощью инвазивных методов пренатальной диагностики (биопсии ворсин хориона и амниоцентеза). Однако использование таких методов сопряжено с риском целого ряда осложнений беременности. Поэтому эти исследования следует назначать только женщинам высоких групп риска. Основными показаниями являются возраст женщины старше 35, а также рождение детей с пороками развития и хромосомной патологией в анамнезе. Однако больные дети могут родиться и у молодых женщин. В таких случаях прибегают к пренатальному скринингу по выявлению групп риска беременных с возможностью рождения детей, имеющих врожденные пороки развития (ВПР) и хромосомную патологию у плода. По структуре исследований выделяют биохимический, ультразвуковой и комбинированный скрининги (сочетание биохимического и ультразвукового). По литературным данным частота выявляемой хромосомной патологии в группе риска среди беременных женщин составляет 3,7—6,1 %, а среди многоплодных беременностей — 5—5,6 % [1]. Однако в литературе не встречаются данные о каких-либо других изменениях в кариотипе плода у беременных женщин, которые по результатам скрининговых программ попали в группу риска, но после проведения инвазивной процедуры хромосомная патология выявлена не была.

Цель настоящего исследования состояла в детальном анализе изменений кариотипов плодов у беременных женщин из группы высокого риска и выработке алгоритма инвазивных исследований с учетом результатов, полученных в ходе пренатального скрининга.

**Материалы и методы.** Группу риска по хромосомной патологии отбирали путем обследования в рамках «Пакета акушерского скрининга». Ультразвуковое исследование плода в сроке 10—13 и 16—18 нед беременности (поиск ультразвуковых маркеров анеуплоидий) осуществляли по разработанному протоколу на аппаратах «Medison-8000» (Корея) и «Siemens Antares» (Германия) с использованием конвексных датчиков 3,5 и 5 МГц. Исследование

биохимических маркеров хромосомной патологии проводили в два этапа.

Первый этап включал в себя определение в сроки 10—13 нед свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (св. β-ХГЧ) и связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А).

Второй этап проводили в 16—18 нед с определением следующих биохимических показателей: β-ХГЧ, альфа-фетопротеин (АФП), свободный (неконъюгированный) эстриол. Биохимические исследования осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Delfia» (Финляндия). Полученные данные интерпретировали по окончании второго этапа исследований. Анализ результатов производился с помощью компьютерной программы «ALPHA-6» (Великобритания) [2].

По результатам скрининга была отобрана группа беременных с высоким риском хромосомной патологии у плода, которым были предложены инвазивные пренатальные исследования.

До 12 нед проводили биопсию хориона, с 13 до 21 — трансабдоминальный амниоцентез и/или биопсию плаценты, с 22 до 25 нед — кордоцентез. Получению препаратов хромосом во всех случаях предшествовало культивирование клеток, которое осуществляли согласно общепринятым протоколам. Цитогенетическое исследование метафазных пластин клеток проводили с использованием GTG-, CBG-, QFQ-техник дифференциальной окраски хромосом по длине [3]. В сложных для диагностики случаях прибегали к методам молекулярной цитогенетики (FISH-метод), которые на порядок повышают эффективность исследования. Гибридизация *in situ* проведена со специфическими к 1, 9, 13/21, 16, 18, X, Y хромосомам альфоидными ДНК-пробами из коллекции цитогенетической лаборатории Национального центра психического здоровья РАМН (Москва, Россия) согласно протоколу, разработанному Soloviev et al. [4]. Для составления кариотипов хромосом и регистрации гибридизационных сигналов использовали современную компьютерную программу CytoVision (США).

**Результаты исследований и их обсуждение.** С помощью пакета «Акушерского скрининга» бы-

ло обследовано 4170 беременных женщин. Положительный результат скрининга отмечался в 196 (4,7 %) случаях (группы высокого риска рождения детей с хромосомной патологией). Пациентки были разделены на пять групп согласно показаниям, послужившим причиной проведения пренатальной инвазивной процедуры.

В группу 1 вошли 50 (25,5 %) женщин старше 35 лет. Среди них беременных в возрасте 35—39 лет было 24 (48 %), а старше 40 лет — 26 (52 %). Группу 2 составили 39 (19,9 %) женщин с аномальными показателями биохимических маркеров хромосомной патологии. В группу 3 были отобраны 22 беременные (11,2 %) с наличием только комплекса УЗ-маркеров анеуплоидий у плода. В группу 4 вошли 20 (10,2 %) беременных женщин с наличием комплекса биохимических и УЗ-маркеров хромосомной патологии у плода. Группа 5 была составлена 42 (21,4 %) беременными женщинами с ВПР у плода, но вне зависимости от наличия биохимических маркеров и возраста. В группу сравнения вошли женщины, инвазивная процедура которым была проведена по причине ДНК-диагностики генетического заболевания у плода (муковисцидоз, миопатия Дюшена,

Таблица 1  
Ультразвуковые маркеры хромосомной патологии у плода, абс.ч. (%)

Органы и системы плода	Ультразвуковые маркеры	Количество
ЦНС	Кисты сосудистых сплетений головного мозга	6 (13,6)
Мочеполовая система	Двусторонняя пиелозктазия	14 (31,8)
Шея	Утолщение воротникового пространства (>3 мм)	6 (13,6)
Сердечно-сосудистая система	Гиперэхогенный фокус сердца (ГФС)	4 (9,1)
	Патологический кровоток в венозном протоке	3 (6,8)
Желудочно-кишечный тракт	Гиперэхогенный кишечник	5 (11,4)
Костная система	Укорочение бедренной кости	1 (2,3)
Другие	Единственная артерия пуповины	5 (11,4)
Всего		44

фенилкетонурия, спинально-мышечная атрофия и т.д.), но с одновременным определением его кариотипа.

Основные маркеры хромосомной патологии у плода, выявленные при эхографии, показаны в табл. 1.

Среди представленных ультразвуковых маркеров только утолщение воротникового пространства (в 5 случаях) и двухфазный кровоток в венозном протоке (в 2 случаях) в первом триместре беременности явились самостоятельными изолированными признаками хромосомных аномалий. Во всех остальных случаях диагностики анеуплоидий имели место комплексы маркеров в различных органах и системах плода.

В структуре ВПР плода у обследованных беременных женщин наиболее часто отмечались множественные врожденные пороки развития (МВПР) и опухоли, в частности гигрома шеи: соответственно 13 (19,1 %) и 7 (10,3 %) случаев. Как показали дальнейшие исследования, именно эти аномалии развития плода чаще других сочетались с хромосомной патологией.

Всего было проведено 288 инвазивных процедур: 158 (54,9 %) хорио- и плацентоцентезов, 112 (38,9 %) амниоцентезов и 1 (0,3 %) кордоцентез.

Результаты исследования показали, что частота хромосомной патологии у плода в общей группе обследованных женщин составила 16 (8,2 %) случаев. Структура выявленной хромосомной патологии представлена на рис. 1.

Соотношение хромосомных изменений в кариотипах плодов в каждой из пяти групп беременных женщин представлено в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что частота хромосомной патологии была наименьшей в тех группах, в которых показа-

нием для инвазивной процедуры служил только возраст женщины (2,0 %) или только биохимические маркеры (2,6 %). Правда, при комбинированном скрининге (группа 4) она вообще не выявлялась. Интересно, что в группе 2 результаты биохимического скрининга (риск 1 : 6 болезни Дауна) были подтверждены цитогенетически. В группе 3 рекомендованная только по УЗ-маркерам (толщина шейной складки — 10 мм, ГФС, двусторонняя пиелоктазия) цитогенетическая диагностика выявила в кариотипе плода трисомию по 21-й хромосоме в сочетании с инверсией 9-й хромосомы. Согласно номенклатуре хромосом инверсия 9-й хромосомы относится к вариантам нормы, хотя по литературным данным риск рождения ребенка с хромосомной патологией или ВПР в такой группе пациентов повышен [5, 6]. А во втором случае из группы 3 только ультразвуковой скрининг (маловодие, ГФС, гиперэхогенный кишечник) позволил установить триплоидию плода (69,XXY) по результатам диагностики двух тканей (биоптат ворсин плаценты и амниоциты). Однако максимальное количество аномальных кариотипов (28,6 %) оказалось среди беременных женщин груп-

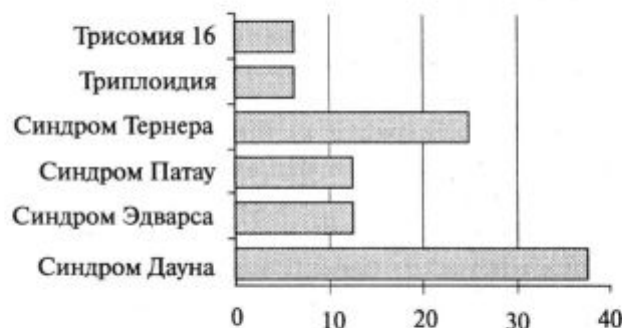


Рис. 1. Структура хромосомной патологии плода у беременных женщин групп высокого риска, %

Таблица 2

Изменения в кариотипах плодов у беременных женщин групп высокого риска, абс.ч. (%)

Изменения в кариотипе	Группы беременных высокого риска					Группа сравнения n = 24
	1 n = 50	2 n = 39	3 n = 22	4 n = 20	5 n = 42	
Хромосомные aberrации	1 (2,0)	1 (2,6)	2 (9,1)	—	12 (28,6)*	—
Варианты хромосом	14 (13,7)	15 (38,5) *	16 (72,7)*	11 (55,0)*	27 (64,2)*	3 (12,5)

Примечание. \* Разница относительно показателя женщин группы сравнения достоверна (p < 0,05); n — количество пациентов.

пы 5 при УЗ-диагностике ВПР у плода. Интересно, что наряду с ВПР присутствовали также УЗ-маркеры.

При цитогенетическом анализе мы не могли не обратить внимание на некоторые особенности кариотипов, проявляющиеся в гетероморфизме гомологичных хромосом, которые имеют переменные гетерохроматиновые участки. Это касалось прицентромерных участков хромосом 1, 9, 16, в меньшей степени дистального участка длинного плеча Y-хромосомы, а также районов ядрышковых организаторов (ЯОР) акроцентрических хромосом. Мы использовали дополнительные методы дифференциальной окраски хромосом (CBG, QFQ), а также интерфазный FISH-анализ с пробамми к альфоидной ДНК некоторых наиболее переменных в прицентромерном районе хромосом (1, 9, 16). Из табл. 3 видно, что гетероморфизм гомологов достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдали в тех группах, где показанием для инвазивной процедуры были биохимические, УЗИ-маркеры или ВПР у плода, но не в группе 1 (возраст женщины выше 35 лет). Гетерохроматиновый прицентромерный блок мог превышать такой же участок на гомологичной хромосоме в два раза и больше (рис. 2, б). В случае FISH-анализа вместо одного гибридационного сигнала в области альфоидной ДНК одного из гомологов хромосом 1, 9 или 16 визуализировалось два (рис. 2, в). В некоторых случаях такая картина, как правило, наблюдалась во всех обследованных интерфазных ядрах биоптата ворсин плаценты или амниоцитов (500 ядер), в других — присутствовала только в части ядер. Цитогенетическое обследование всех супружеских пар не представлялось возможным. Однако если беременной женщине или ее супругу по какой-либо причине (например, отягощенный генетический анамнез) ранее был проведен цитогенетический анализ и в их кариотипах присутствовали варианты хромосом (рис. 2, а), то в случае передачи потомству мы имели возможность наблюдать их у плода.

Структура наиболее часто встречаемых полиморфных вариантов хромосом в кариотипах плодов у беременных женщин из групп высокого риска представлена в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что в группе 1 так же, как в группе сравнения, число различных вариан-

тов хромосом не превышало количества пациентов, которые являлись их носителями. Напротив, во всех остальных обследованных группах число вариантов хромосом превышало число их носителей. Объясняется это тем, что некоторые кариотипы могли содержать не один, а два хромосомных варианта. Для всех групп наиболее значимым изменением в кариотипе была переменность прицентромерного гетерохроматина хромосом 1 и 9 (табл. 3). Наиболее существенным был гетероморфизм гомологов 1-й хромосомы в группе 4, когда показанием для пренатальной инвазивной диагностики являлся комплекс ультразвуковых и биохимических маркеров, хотя анеуплоидии в этой группе выявлены не были (табл. 2).

Сонографическими находками у плодов с хромосомной патологией могут быть как структурные аномалии (ВПР), так и некоторые особенности развития, не нарушающие структуру органа. Большие эмбриональные структурные отклонения (ВПР) составляют первый тип маркеров анеуплоидий. Кроме того, существуют другие, менее определенные признаки — «возможные маркеры» анеуплоидий, их еще называют «мягкими маркерами» (табл. 1). Хотя они не являются патологией, их также используют для скрининга и расчета риска хромосомных аномалий.

«Мягкие маркеры» встречаются и у нормальных плодов, но частота их больше при хромосомных аномалиях. Многие годы специалисты по пренатальной ультразвуковой диагностике вели споры о значимости «мягких маркеров». Были проведены исследования, показавшие, что большие структурные аномалии встречаются у 25 % аномальных плодов, тогда как один или более мягких маркеров встречается в 50 % случаев. При этом прицельно выявляя комплекс мягких маркеров во втором триместре, возможна пренатальная диагностика от 50 до 70 % синдрома Дауна, от 70 до 100 % трисомии 18, от 90 до 100 % трисомии 13. Таким образом, предродовая ультрасонография в течение второго триместра обеспечивает «генетическую сонограмму», которая используется, чтобы идентифицировать морфологические особенности хромосомной патологии плода [7]. К наиболее часто встречающимся мягким маркерам во втором триместре беременности относятся:

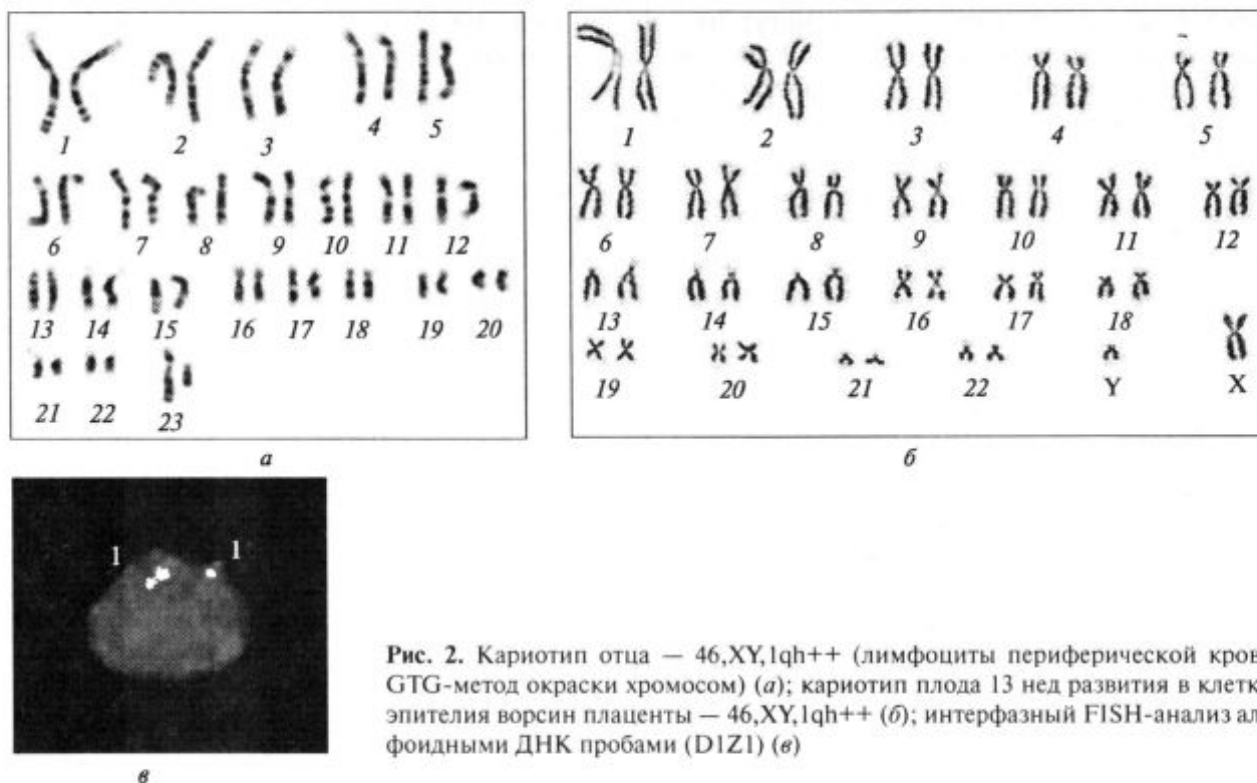


Рис. 2. Кариотип отца — 46,XY,1qh++ (лимфоциты периферической крови, GTG-метод окраски хромосом) (а); кариотип плода 13 нед развития в клетках эпителия ворсин плаценты — 46,XY,1qh++ (б); интерфазный FISH-анализ альфоидными ДНК пробами (D1Z1) (в)

Таблица 3

Структура полиморфных вариантов в кариотипах плодов у беременных женщин из групп высокого риска, абс.ч. (%)

Варианты хромосом	Группы высокого риска среди беременных женщин					Группа сравнения n = 3
	1 n = 14	2 n = 15	3 n = 16	4 n = 11	5 n = 27	
1qh+	5 (35,7)	6 (40,0)	9 (56,3)	9 (81,8)*	8 (29,6)	1 (33,3)
9qh+	7 (50,0)	10(66,7)	8 (50,0)	3 (27,3)	5 (18,5)	1 (33,3)
Inv 9	—	—	1 (6,4)	—	1 (3,7)	—
16qh+	—	3 (20)	1 (6,3)	1 (9,1)	1 (3,7)	1 (33,3)
Yqh+	—	—	2(12,5)	—	—	—
Yqh-	1 (7,1)	1 (6,7)	—	—	3 (11,1)	—
ЯОР	1 (7,1)	2 (13,3)	1(6,25)	—	1 (3,7)	—
Всего	14	22	22	13	19	3

Примечание. \* Разница относительно показателя женщин группы сравнения достоверна (p < 0,05), n — количество кариотипов с вариантами хромосом.

утолщенная шейная складка, гиперэхогенный кишечник, кисты сосудистых сплетений, гиперэхогенный фокус в сердце (ГФС), пиелозктазия, укорочение трубчатых костей.

При наличии сопутствующих аномалий замечено повышение риска некоторых хромосомных aberrаций, особенно трисомии 18, существенного повышения риска трисомии 21 отмечено не было [7]. Однако имеются сведе-

ния, что риск синдрома Дауна при наличии изолированного ГФС достоверно ниже, чем риск от проведения инвазивной пренатальной диагностики с целью исключения хромосомной патологии [8].

Аналогично кисты сосудистых сплетений головного мозга обнаруживаются в 1—2,5 % случаев нормальных беременностей и обычно не имеют патологического значения при изо-

лированной визуализации [7]. Они могут быть единичными, множественными, односторонними, двусторонними. Также было отмечено, что кисты имеют тенденцию к уменьшению и полному исчезновению при прогрессировании беременности. Собственный многолетний опыт исследований подтверждает это. Таким образом, изолированные кисты сосудистых сплетений небольших размеров (до 1 см в диаметре) не являются показанием для инвазивной процедуры.

Гиперэхогенный кишечник диагностируется в 0,2—1,4 % всех УЗ-исследований во втором триместре беременности [8] и встречается при нормальной беременности, у плодов с анеуплоидией, задержкой внутриутробного развития, врожденной вирусной инфекцией, при талассемии и муковисцидозе [9]. Утолщение шейной складки было первым из неструктурных идентифицированных маркеров хромосомной патологии у плода и остается единственным наиболее прогнозируемым сонографическим маркером как в первом, так и во втором триместре беременности [10]. Результаты нашего исследования подтверждают это.

Начиная со второй половины прошлого столетия, в литературе накоплено большое количество публикаций, указывающих на существование нормального популяционного полиморфизма хромосом. В то же время отмечено широкое распространение некоторых экстремальных вариантов среди умственно отсталых лиц с ВПР [11], в группе супружеских пар с бесплодием [12, 13], а также с отягощенным акушерским анамнезом (повторные спонтанные аборт, мертворождение детей с ВПР) [14]. Существуют доказательства функциональной роли гетерохроматина в эмбриогенезе [15, 16], но до сих пор не получено убедительных данных о присутствии структурных генов в прицентромерном гетерохроматине хромосом 1, 9, 16 у человека. Однако можно предположить, что изменение соотношения эухроматин/гетерохроматин или же активности гетерохроматиновых генов, наблюдаемое в виде вариантов хромосом, в эмбриогенезе не остается незамеченным для генома в целом. Возможно, ультразвуковые и биохимические маркеры хромосомной патологии у плода могут обнаруживаться не только

при анеуплоидиях, но и при другом дисбалансе в геноме, например, при дисбалансе в работе эухроматиновых и гетерохроматиновых генов. Эти вопросы требуют углубленного исследования.

**Выводы.** Невзирая на то, что частота хромосомной патологии в группе пациентов с наличием УЗ и биохимических маркеров значительно ниже, чем в группах с ВПР, нами были отмечены изменения в некоторых хромосомах (гетероморфизм гомологов 1, 9), которые обычно расцениваются как варианты нормы. Тем не менее можно предположить, что на эмбриональном этапе развития они вносят определенный вклад в функционирование генома, что может проявляться наличием «мягких ультразвуковых маркеров» хромосомной патологии, которые не подтверждаются структурными аномалиями хромосом и не приводят к развитию ВПР. Все это позволяет нам уменьшить количество инвазивных исследований за счет исключения из группы риска пациенток 35—38 лет без наличия дополнительных показаний а также пациенток до 35-летнего возраста с наличием единичных УЗ-маркеров во втором триместре беременности. Супружеским парам с отягощенным генетическим анамнезом, имеющим в кариотипе экстремальные варианты хромосом, при наличии «мягких УЗ-маркеров» анеуплоидий у плода, не подтвержденных цитогенетически, следует рекомендовать при последующих беременностях обследование согласно «Пакету акушерского скрининга», так как они всегда будут составлять группу риска по рождению детей с хромосомной патологией.

*SUMMARY.* As a result of leadthrough 288 invasive manipulations with the use of cytogenetic and molecular-cytogenetic methods we have found 16 different disorders in the fetus karyotype of the expectant mothers of high risk groups. For the most part the Down syndrome and the Shereshevsky-Therner syndrome were detected among aneuploidies. The maximal amount of anomalous karyotypes (28,6 %) was detected at the pregnant with congenital malformations in the fetus. The proofs of the increased frequencies of some chromosome homologue heteromorphisms were got in the group of patients where the so-called «soft markers» of aneuploidies or their combination with biochemical markers were used as supposition for the invasive procedure. The echographic screening proved to

be the most informative method among the different approaches to the formation of the groups of the high genetic risk.

**РЕЗЮМЕ.** В результаті проведення 288 інвазивних маніпуляцій з використанням цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних методів виявлено 16 різноманітних порушень в каріотипі плода у вагітних жінок з груп високого ризику: найчастіше — синдром Дауна (6) та Шерешевського-Тернера (4). Найбільша кількість аномальних каріотипів (28,6 %) була у вагітних з вродженими вадами розвитку у плода. Отримано докази підвищеної частоти гетероморфізму гомологів деяких хромосом в групах пацієнток, де інвазивна процедура була проведена за «м'якими УЗ-маркерами» анеуплоїдії або в комплексі з біохімічними. Серед різних підходів до формування груп високого генетичного ризику найбільш інформативним виявився ехографічний скринінг.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Maymon R., Shulman A.* Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF Pregnancies // *Prenat. Diag.* — 2004. — **24** (2). — P. 125
2. *Wald N.J., Watt H.C., Hackshaw A.K.* Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — **341**. — P. 461—467.
3. *Медицинские лабораторные технологии* : Справочник. В 2-х томах / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб, 1999. — 600 с.
4. *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 // *Cs. Pediat.* — 1997. — № 52 (7). — P. 529—538.
5. *Uehara S., Akai Y., Takeyama Y.* Pericentric inversion of chromosome 9 in prenatal diagnosis and infertility // *J. Exp. Med.* — 1992. — № 166 (4). — P. 417—427.
6. *Teo S.H., Tan M., Knight L.* Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance // *Ann. Acad. Med. Sing.* — 1995. — № 24(2). — P. 302—304.
7. *Chitty L.S., Chudleigh P., Wright E., Campbell S., Pembrey M.* The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 1998. — **12**. — P. 391—397.
8. *Al-Kouatly H.B., Chasen S.T., Streltsoff J., Chervenak F.A.* The clinical significance of fetal echogenic bowel // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — **185**. — P. 1035—1038.
9. *Coco C., Jeant P., Jeanty C.* An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients // *J. Ultrasound Med.* — 2004. — № 23. — P. 489—496.
10. *Nyberg D.A., Souter V.L., El-Bastawissi A., Young S., Luthardt F., Luthy D.A.* Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy // *J. Ultrasound. Med.* — 2001. — № 20. — P. 1053—1063.
11. *Кравец В.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Колотий А.Д., Воинова-Улас В.Ю., Юров Ю.Б.* Хромосомные варианты в группе детей с аутизмом // *Современные технологии в педиатрии детской хирургии* : Материалы IV Рос. конгр. — М., 2005. — С. 71.
12. *Penna Videau S., Araujo H., Ballesta F.L.* Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men // *Arch. Androl.* — 2001. — № 46(3). — P. 1648—1652.
13. *Крумня А.Р., Крошкина А.Г., Воскобойник Н.И., Решетников А.Н.* Количественный анализ С-сегментов 1, 9, 16 и Y у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // *Генетика.* — 1987. — **23**, № 3. — С. 540—543.
14. *Латыпов А.Ш., Самойлова П.Н., Бубис И.Г.* Полиморфизм нормального каріотипа в семьях с отягощенным акушерским анамнезом // *Второй съезд мед. генетиков* : Тез. докл. — Курск, 2000. — С. 52.
15. *Карагеогий Н.М.* С-полиморфные варианты хромосом в механизме нарушения эмбрионального развития человека : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1994. — 22 с.
16. *Пендина А.А., Кузнецова Т.В., Логинова Ю.А., Баранов В.С.* Особенности метилирования прицентромерных гетерохроматиновых районов хромосом 1, 9 и 16 у эмбрионов человека // *Цитология.* — 2001. — **43**, № 8. — С. 772—776.

Поступила 13.07.06