

# Підвищений рівень триплоїдій 69, ХУУ в Україні. Аналіз репрезентативної вибірки

М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов

Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг

Досліджено 1545 каріотипів завмерлих вагітностей, 1517 каріотипів індукованих абортів та понад 7000 пренатальних каріотипів плодів I і II триместрів. Із усієї хромосомної патології проаналізовано випадки триплоїдій: 148 серед завмерлих вагітностей, 13 серед індукованих абортів та 16 пренатально діагностованих в I триместрі і 22 в II триместрі. Визначено, що первинна популяційна частота триплоїдій в Україні складає 1,96% (1/51); популяційна частота різновидностей триплоїдій 69, ХХХ; 69, ХХУ; 69, ХУУ складала відповідно 0,69% (1/145); 1,09% (1/92); 0,18% (1/556). Частота триплоїдій серед завмерлих вагітностей в Україні складає 9,6 (8,2–11,1)%, або 1 на 10; летальність триплоїдій в I триместрі становила 61,8%; співвідношення триплоїдій 69, ХУУ відносно інших триплоїдій 69, ХХХ; 69, ХХУ складає 9,5%, що в 4 рази більше, ніж в середньому за представленими в світі літературними даними.

**Ключові слова:** хромосомна патологія, триплоїдія, пренатальна діагностика.

У людини, як і в інших ссавців, поширене явище поліплоїдії: тетраплоїдія –  $4n$  і триплоїдія –  $3n$ . Триплоїдні особини можуть бути чоловічої статі з каріотипами 69, ХУУ і 69, ХХУ, та жіночої статі – 69, ХХХ. Нормальний генотип людини складається з подвійного геному ( $2n$ ) і представлений чоловічим каріотипом 46, ХУ і жіночим 46, ХХ.

Триплоїдія – поширена спонтанна геномна аберация людини, яка зустрічається у 1–2% усіх діагностованих вагітностей (Voue J., Voue A. 1970; Carr D.H., 1971; Voue J. et al., 1976).

При спонтанних абортах триплоїдія зустрічається в 10% випадків, тобто близько 20% зародків людини з хромосомною аберациєю є триплоїдами (Carr D.H., 1972; Бочков Н.П. і др., 1973; Кулиев А.М., 1974).

Триплоїдія у людини виникають внаслідок дигінії або діандрії (мал. 1).

При дигінії надлишок хромосом виникає в жіночій гаметі. Це спостерігається при заплідненні нередукованого (диплоїдного) овоциту нормальним (гаплоїдним) спермієм. Диплоїдний овоцит може утворитися різними шляхами, і тому розрізняють дигінію трьох типів.

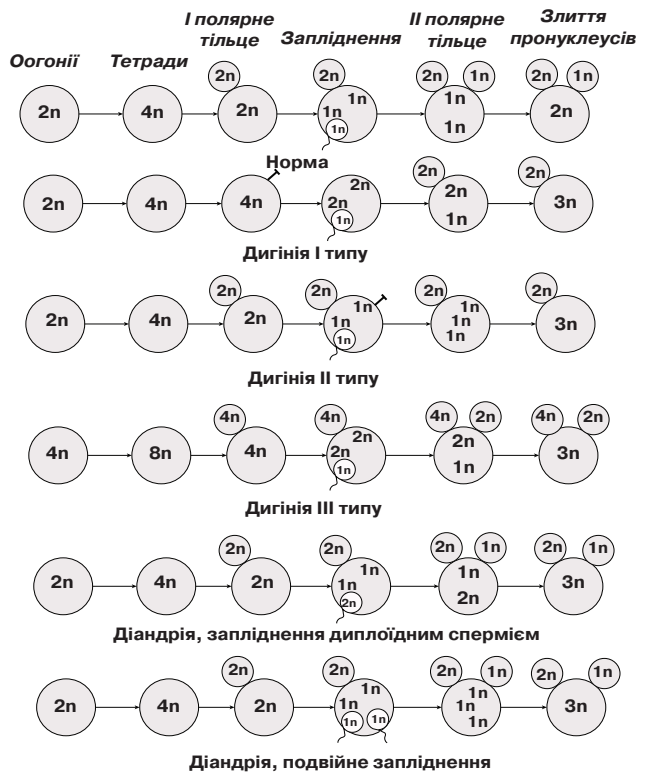
**Дигінія I типу** утворюється через блокаду мейозу в анафазі першого поділу дозрівання, що відбувається після поділу бівалентів; клітина має два мейотичних веретена. Первинне полярне тільце не відділяється. Потім від неї відділяється вторинне полярне тільце з диплоїдним числом хромосом, а два гаплоїдних набори хромосом, що залишилися, формують два жіночих пронуклеосо. Спермій, що проник у яйцеклітину, утворює чоловічий пронуклеос і таким чином зигота має три гаплоїдних набори хромосом: два – за рахунок яйцеклітини і один – за рахунок спермію.

**Дигінія II типу** виникає при блокаді мейозу в анафазі другого поділу дозрівання. Через це, друге полярне тільце не відділяється, і в яйцеклітині утворюється два гаплоїдних жіночих пронуклеосо. При заплідненні такої яйцеклітини гаплоїдним спермієм також виникає триплоїдна зигота.

**Дигінія III типу** є результатом запліднення нормальним (гаплоїдним) спермієм тетраплоїдної яйцеклітини, яка після подвоєння хромосом отримує  $8n$ . Така яйцеклітина приблизно у 2 рази більша від нормальної. Але подібний механізм поділу яйцеклітини у ссавців майже не зустрічається.

При діандрії надлишок хромосом вносить чоловіча гамета. Діандрія виникає при заплідненні яйцеклітини з нормальним хромосомним поділом нередукованим (диплоїдним) спермієм або при диспермному заплідненні, яке виникає внаслідок порушення механізму регуляції одним сперматозоїдом мембрани яйцеклітини.

Диплоїдні спермії виникають при блокаді першого або другого поділу дозрівання. Виходячи із збігу частоти диплоїдних спермій з частотою діандрії у нащадків різних чоловіків, висловлено припущення, що саме ця обставина є основною причиною триплоїдії у людини (Beatty R.A. et al., 1974). На підставі виявлення хромосомних маркерів батьківського походження також був зроблений висновок про виникнення триплоїдії у людини через запліднення яйцеклітини диплоїдним спермієм (Ushida J., Lin C.C., 1972). Проте цей висновок не бездоганий, оскільки наявність в каріотипі двох батьківських маркерних хромосом може мати місце і при диспермному заплідненні (Nikawa N., Tadashi K., 1974).



Мал. 1. Механізми виникнення триплоїдії у людини

Вважали, що у людини близько 60% триплоїдів зумовлені дигінією, а 40% – діандрією (Niebuhr E., 1974; Beatty R.A. et al., 1974). Більшість триплоїдних зародків гинуть на 5–6-му тижні розвитку (Schindler A.M., Mikamo K., 1970; Boue J. et al., 1972) і лише 1% триплоїдів доживає до III триместру. У рідких випадках, триплоїдні плоди людини можуть народжуватися живими, але незабаром (через декілька хвилин або днів) гинуть (Niebuhr E., 1974; Кулаженко В.П. и др., 1975).

Проте, багато питань залишаються доволі суперечливими. До них, зокрема, відносяться уявлення про «синдром триплоїдії» та відомості, що пов'язані з причиною загибелі триплоїдних зародків.

Триплоїди людини мають різну морфологічну будову. В одних випадках це дозрілі плоди, або новонароджені, з множинними вадами розвитку, у інших – порожні плодові міхури без зародка – анембріонії (Кулаженко В.П. и др., 1975). У триплоїдів, що досягли плідного періоду, описані характерні патологічні зміни, синдактилія пальців рук і стоп, вади розвитку нервової і сечостатевої систем (Кулієв А.М., 1974; Кулаженко В.П. и др., 1975).

Edwards J.H. та співавтори (1967) висловив припущення, що різна виживанність триплоїдів визначається співвідношенням генопродуктів автосом та гоносом. Виходячи з цієї гіпотези, патаморфологічні особливості триплоїдів визначаються наявністю гоносом (статевих хромосом) XXX, XXY і XYY.

При аналізі 170 триплоїдних зародків людини, каріотипи з набором гоносом XXX, XXY та XYY співвідносились як 5:10:1 (Mikamo K., 1971), що свідчить про низьку життєздатність триплоїдних зародків людини з каріотипом XYY. Такі триплоїдії представляють собою патологічні плодові оболонки у вигляді міхурців (гідатид), що не містять ембріона (Кулієв А.М., 1974; Кулаженко В.П. и др., 1975).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено 1545 каріотипів завмерлих вагітностей, 1517 каріотипів індукованих абортів та понад 7000 пренатальних каріотипів плодів I і II триместрів. Каріотипування проводили двома методами: клітини ворсин трофобласта і плаценти – прямим методом, клітини амніотичної рідини – методом культивування. Із усієї хромосомної патології проаналізовано випадки триплоїдії: 148 серед завмерлих вагітностей, 13 серед індукованих абортів та 16 пренатально діагностованих в I триместрі і 22 в II триместрі.

Первинну популяційну частоту триплоїдій розраховували за формулою:

$$U = Nз \times Fз + Nж \times Fж,$$

де Nз – частка завмерлих вагітностей складає 0,1263, Fз – обчислена частота завмерлих вагітностей з хромосомною патологією, Nж – частка вагітностей, що розвиваються в I триместрі – 0,8737, Fж – обчислена частота хромосомної патології серед індукованих абортів.

Точний розрахунок достовірності відмінностей часток (відсотків) розраховували за методом  $\varphi$  – кутового перетворення Фішера (Гублер Е.В., 1978) за формулами:

$$\varphi = 2 \arcsin \sqrt{p},$$

де P – відсоток, виражений в частках одиниці. Величина  $\varphi$  розраховується в радіанах. Аргумент нормального розподілу:

$$U_p = (\varphi_1 - \varphi_2) \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}$$

Одержавши  $U_p$ , за таблицями визначають значущість відмінностей P.

Для визначення довірчих границь часток (довірчих

інтервалів) використовували формули: нижня межа довірчого інтервалу –

$$\varphi_n = \varphi - \frac{U_p}{\sqrt{n}}$$

де  $U_p$  при 95% дорівнює 1,96, а верхній довірчий інтервал –

$$\varphi_v = \varphi + \frac{U_p}{\sqrt{n}}$$

Для переведення величини  $\varphi$  у відсотки використовували формулу:

$$P = \sin\left(\frac{\varphi}{2}\right)^2 \times 100$$

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Популяційна частота триплоїдії

Згідно з нашими розрахунками частота триплоїдій серед завмерлих вагітностей склала X, 95% CI – 9,6 (8,2–11,1)%, або 1 на 10. Рівень мозаїцизму був 3,7%, що набагато менше, ніж при тетраплоїдіях, де мозаїцизм становив більше половини. Первинна популяційна частота триплоїдій склала 1,96% (1/51). Летальність триплоїдій у I триместрі становила 61,8%.

Одержані нами дані популяційної частоти в Україні співпадають з даними досліджень в інших країнах.

Також нами виведена первинна популяційна частота серед ранніх вагітностей для окремих видів триплоїдій: 69, XXX – 0,69 (1/145); 69, XXY – 1,09% (1/92); 69, XYY – 0,18% (1/556).

### Співвідношення різновидностей каріотипу триплоїдій

Проведено порівняння співвідношень 69, XXX : 69, XXY : 69, XYY у 820 випадках, описаних у світовій літературі, зі 148 випадками, зареєстрованими серед завмерлих вагітностей у Криворізькому міжобласному центрі медичної генетики і пренатальної діагностики (табл. 1). У нашій вибірці (другій за чисельністю у світі) співвідношення складало: 35,1% : 55,4% : 9,5%, в той час, як співвідношення в світі становило 42,2% : 54,4% : 3,5%. Виявлено значну відмінність співвідношення каріотипу 69, XYY. У світовій літературі таких каріотипів описано тільки 19 випадків на 820 триплоїдій, в Україні зареєстровано 14 випадків на 148 триплоїдій, що достовірно ( $p < 0,001$ ) у чотири рази більше, ніж у світі. Різниця співвідношення інших типів каріотипу достовірно не відрізняється. Співвідношення пренатально діагностованих триплоїдій у I триместрі було 31,2% : 62,5% : 6,2% і майже відповідало співвідношенню серед завмерлих вагітностей. А співвідношення серед пренатально діагностованих у II триместрі відрізнялось: триплоїдії 69, XYY були відсутні і співвідношення 69, XXX : 69, XXY склало 63,6% : 36,4%.

Різка різниця виявлення каріотипу 69, XYY в нашому дослідженні може бути зумовлена багатьма причинами, одна з них методична: з 70-х років XX ст. інтенсивне дослідження завмерлих вагітностей використовували метод довгострокових клітинних культур, оскільки вагітності з таким видом триплоїдії фенотипічно представлені частковим міхурцевим занеском (partial hydatidiform mole) з видимою відсутністю ембріона, що не завжди супроводжувалось одержанням результату після культивування міхурців трофобласту. З кінця 90-х років XX ст. деякими лабораторіями у світі, в тому числі нами, для дослідження завмерлих вагітностей почали використовувати прямий метод каріотипування нативних клітин цитотрофобласту, з відтворенням методу майже 98%.

Інша причина може полягати в порушенні мейотичного поділу чоловічих статевих клітин, в результаті якого утворюється надмірна кількість диплоїдних спермій. Однією з причин цього можуть бути віддалені наслідки Чорно-

Порівняльна таблиця виявлених триплоїдних каріотипів у світі

Дослідники	Каріотип							
	69,XXX		69,XXY		69,XXY		Усі	
Trunca С. (2008) Нью-Йорк	50	36,5%	81	59,1%	6	4,4%	137	14,6%
Jacobs P.A. (1986) Гавайї	75	40,1%	107	57,2%	5	2,7%	187	19,9%
Jacobs P.A. (1975) Гавайї	70	57,4%	51	41,8%	1	0,8%	122	13,0%
Stetten G. (2008) Меріленд	23	42,6%	30	55,6%	1	1,8%	54	5,8%
Veropotvelian M.P., Kodunov L.O., (2014) Україна	52	35,1%	82	55,4%	14	9,5%	148	15,3%
Інші опубліковані праці: Zaragoza et al.(2000), McFadden et al. (2000, 2006), Baumer et al.(2000), Daniel et al. (2001), Kajji et al.(1977).	138	43,1%	176	55%	6	1,9%	320	34,1%
Усі	408	42,1%	527	54,4%	33	3,5%	968	100%

бильської катастрофи, вживання неякісної їжі та напоїв, надмірне медикаментозне втручання лікарів і самолікування рослинними препаратами, порушення в сезонних коливаннях андрогенної активності, гіпер- і гіпотермія.

При екстракорпоральному заплідненні виключається можливість одержання триплоїдних зигот: згідно зі стандартним протоколом IVF після запліднення яйцеклітин на стадії утворення пронуклеусів при мікроскопії запліднені яйцеклітини з трьома пронуклеусами вибраковуються. Однак існують випадки виникнення триплоїдів після екстракорпорального запліднення. Так, F. Brancati та співавтори (2003) описують пацієнтів з триразовим повторенням випадків виникнення триплоїдів. У нашому дослідженні також спостерігався один випадок замерлої вагітності з триплоїдією після екстракорпорального запліднення.

*Формування триплоїдів*

За даними швейцарських дослідників (Baumer A. et al., 2000), до 2000 року молекулярно-генетичний метод діагностики поліморфізму мікросателітного ДНК не застосовувався для визначення походження триплоїдів (дигінічного і діандричного походження). Згідно з даними цих дослідників, із 25 випадків діандрії складала 5 випадків (20%): 1 з каріотипом 69, XXX і 4 з каріотипом 69, XXY. Дигінія складала 20 випадків (80%): 13 з каріотипом 69, XXX і 7 з каріотипом 69, XXY. Такий самий відсоток 81,5% (44/54) одержано ними за допомогою аналізу поліморфізму хромосом. Отже, діандрія складає п'яту частину всіх триплоїдів (McFadden D.E., Robinson W.P., 2006; Baumer A. et al., 2000; Miny P. et al., 1995).

Інша група американських дослідників (McFadden D.E. et al., 2000; Zaragoza M. et al., 2000) у більш ранній період дослідили 74 триплоїдії (27+47 відповідно) і одержали співвідношення дигінії до діандрії, як 69% до 31%.

A. Baumer та співавтори (2000) розрахували частку діандрії: 69, XXX – 4% і 69, XXY – 16%, середньосвітова поширеність діандрій складає 13,9%, а в Україні – 19,8%. На відміну від розрахованої кількості діандрій в I триместрі, у II триместрі пренатально, за нашими розрахунками, складає всього 2,5%, що у вісім разів менше.

Випадків повного міхурцевого занеску (complete mole) в нашому дослідженні не зустрічалось, оскільки частота цього явища серед вагітностей, що не розвиваються, складає 1/1000–2000. Каріотип таких вагітностей 46, XX (90%) і 46, XY (10%). Виникає внаслідок моно- або диспермного запліднення, що супроводжується повною втратою материнського геному. У результаті утворюється зигота з батьківською ізодисомією (подвійним чоловічим геномом). Це супроводжується імпринтингом і розвитком трофобластичної хвороби (хоріонепітеліоми) [31–33].

Сьогодні вже відомо, що деякі випадки часткового або повного міхурцевого занеску можуть зумовлюватись носійством жінкою мутацій в гені NLRP7 [34–36].

*Триплоїдія людини як синдром*

Найбільш поширеною вадою людини є аномалія мозку. Прозенцефалія (порушення поділу кінцевого мозку), що, за даними Г.І. Лазюка (1991), є дуже рідкісною і складає 1:16 000 новонароджених. Прозенцефалічна група вад розвитку часто спостерігається при хромосомних синдромах: при трисоміях 13 і 18, а також при делеції довгого плеча 13-ї хромосоми (13q-) та делеції короткого плеча 18-ї хромосоми (18p-), (Козлова С.И. та співавтори, 2007). За даними літератури, було встановлено, що ця вада найбільш поширена серед триплоїдів, що виживали, тому можна вважати що прозенцефалічний комплекс вад розвитку мозку є специфічним для триплоїдів (Baumer A. et al., 2000).

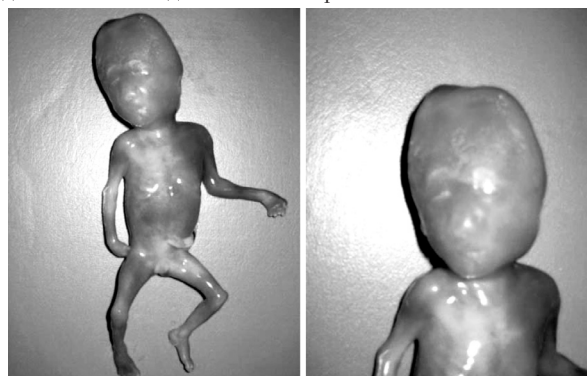
Описані плоди з триплоїдіями внаслідок аномального розвитку мозкових структур часто супроводжуються аномаліями обличчя: гіпотелоризмом (вузько розташовані очі), аномаліями носу, розщелинами твердого піднебіння і верхньої губи, а також аномаліями роту.

Синдактилія (зрощення пальців) поширена вада розвитку опорно-рухової системи. Часто зустрічається при двох хромосомних синдромах: трисомії 18-ї хромосоми та делеції короткого плеча 5-ї хромосоми (5p-). У літературі також часто зустрічається синдактилія у триплоїдних плодів (Baumer A. et al., 2000).

Отже, прозенцефалія і синдактилія є патогномічними ознаками триплоїдії. Інші вади розвитку – з меншою частотою виявляються при цій анеуплоїдії.

Це підтверджує рідкісний випадок триплоїдії 69, XXY, виявленої пренатально у Міжобласному центрі медичної генетики і пренатальної діагностики Кривого Рогу у 2011 р. (мал. 2).

На 17-у тижні вагітності була проведена ультразвукова діагностика плода і виявлена пренатальна гіпоплазія плода,



Мал. 2. Фенотип триплоїдного плода чоловічої статі (AFCC 4895/11 ПВМ) з каріотипом 69, XXY; 18 тиж. Пренатальна гіпоплазія, алобарна голопрозенцефалія, аномалії серединної лінії обличчя та кінцівок

а також множинні вади розвитку: алобарна голопрозенцефалія, гіпотелоризм, серединна розщелина верхньої губи і твердого піднебіння, вірогідна пробосцис, аринія, флексерна позиція пальців. Шляхом амніоцентезу було одержано 20 мл амніотичної рідини. Після десятиденного штучного культивування на дні пластикових флаконів «Nunclon» виростають колонії клітин. З клітин стадії поділу (метафази) одержують препарати хромосом. Мікроскопічне цитогенетичне дослідження показало триплоїдний набір хромосом 69, XXУ (мал. 3).

Патологоанатомічне дослідження плода підтвердило наявність множинних вад розвитку: голопрозенцефалія мозку, гіпотелоризм, аринія, замість носу трубчасте шкірне утворення з одним отвором, мікrostомія (маленький рот), розщелина верхньої губи і твердого піднебіння, флексерна позиція пальців рук унаслідок синдактилії 3-го і 4-го пальців, вальгусна деформація стоп (подовжена плоскостопість з вираженим відведенням переднього відділу стопи).

Отже, множинні вади, що зустрічаються у триплоїдних плодів дають підставу вважати триплоїдію синдромом.

#### Сезонність виникнення триплоїдії

Достовірне підвищення кількості зачатъ усіх триплоїдій порівняно з середньомісячним рівнем припало на квітень-травень і листопад. А достовірне зниження рівня зачатъ з триплоїдіями припало на липень-серпень та грудень-січень. Триплоїдії 69, XXX достовірно частіше виникали тільки у квітні, триплоїдії 69, XXУ – у вересні, а триплоїдії 69, ХУУ – у жовтні і листопаді.

За останніми даними (Сummings D.R., 2002), відтворення людини має циклічний характер під впливом світла. Багатьма дослідниками помічено значне зростання хромосомної патології в нульові періоди циклу – в періоди весняно-осіннього рівнодення. Нами досліджено коливання хмарності в центральній та південній Україні і виведена середня крива коливань хмарності з 95% довірчим інтервалом. Нульові точки інтенсивності хмарності припадають на квітень-травень і жовтень.

Як свідчать результати наших досліджень, піки зачатъ триплоїдних зигот припадають на періоди весняного та осіннього рівнодення.

#### ВИСНОВКИ

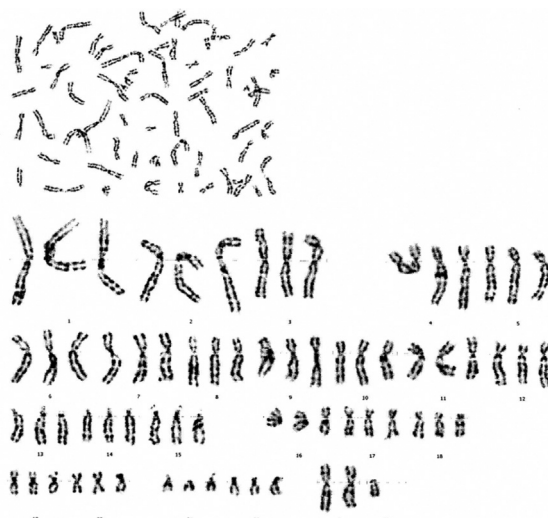
1. Первинна популяційна частота триплоїдій в Україні складає 1,96% (1/51).

2. Популяційна частота різновидностей триплоїдій 69, XXX; 69, XXУ; 69, ХУУ складала відповідно 0,69 (1/145); 1,09% (1/92); 0,18% (1/556).

#### Повышенный уровень триплоидий 69,ХУУ в Украине. Анализ репрезентативной выборки Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов

Исследованы 1545 кариотипов замерших беременностей, 1517 кариотипов индуцированных абортів и более 7000 пренатальных кариотипов плодов I и II триместров. Из всей хромосомной патологии проанализированы случаи триплоидии: 148 среди замерших беременностей, 13 среди индуцированных абортів и 16 пренатально диагностированных в I триместре и 22 во II триместре. Определено, что первичная популяционная частота триплоидии в Украине составляет 1,96% (1/51); популяционная частота разновидностей триплоидии 69, XXX; 69, XXУ; 69, ХУУ составила соответственно 0,69% (1/145); 1,09% (1/92); 0,18% (1/556). Частота триплоидии среди замерших беременностей в Украине составляет 9,6 (8,2–11,1)%, или 1 на 10; летальность триплоидии в I триместре составила 61,8%; соотношение триплоидии 69, ХУУ относительно других триплоидий 69, XXX; 69, XXУ составляет 9,5%, что в 4 раза больше, чем в среднем по представленным в мире литературным данным.

**Ключевые слова:** хромосомная патология, триплоидии, пренатальная диагностика.



Мал. 3. Кариотип чоловічого триплоїдного плода 69, XXУ (AFCC 4895/11 ПВМ)

3. Частота триплоїдій серед завмерлих вагітностей в Україні складає 9,6 (8,2–11,1)%, або 1 на 10.

4. Летальність триплоїдій у I триместрі становила 61,8%.

5. Співвідношення триплоїдій 69, ХУУ відносно інших триплоїдій складає 9,5%, що в 4 рази більше, ніж в середньому, за літературними даними.

6. При пренатальній діагностиці співвідношення різновидностей триплоїдій у I триместрі не відрізнялось від співвідношення у завмерлих вагітностей, а у II триместрі домінували триплоїдії 69, XXX (63,6%) і були відсутні триплоїдії 69, ХУУ.

7. На відміну від культурального методу, прямий метод цитогенетичного дослідження клітин цитотрофобласта дозволяє одержувати результат майже у всіх випадках міхурцевого переродження трофобласта.

8. Ураховуючи частку діандрій, за даними A. Vaumer та співавторів (2000): 69, XXX – 4% і 69, XXУ – 16%, середньосвітова поширеність діандрій складає 13,9%, а в Україні – 19,8%.

9. Пренатально у II триместрі частка діандрій складає 2,5%, що у вісім разів менше, ніж у I триместрі.

10. Множинні вади, що зустрічаються у триплоїдних плодів, дають підставу вважати триплоїдію синдромом.

11. Піки зачатъ триплоїдних зигот припадають на періоди весняного та осіннього рівнодення.

#### The rising of triploids 69, ХУУ levels in Ukraine. Analysis of representational sample N.P. Veropotvelyan, L.A. Kodunov

We studied 1545 karyotypes of missed abortion, induced abortions in 1517 karyotypes and more than 7,000 prenatal fetal karyotype of the first and second trimesters. Of all the cases analyzed chromosomal aberrations triploidy: 148 of missed abortion, 13 of induced abortions, and 16 prенатально diagnosed in the first trimester and 22 in the second trimester. Determined that the primary population frequency of triploidy in Ukraine is 1.96% (1/51); population frequency species triploidy 69, XXX; 69, XXУ; 69, ХУУ amounted to 0.69% (1/145); 1.09% (1/92); 0.18% (1/556). Triploidy frequency of missed abortion in Ukraine is 9.6 (8.2–11.1)%, or 1 in 10; triploidy mortality in the first trimester was 61.8%; ratio triploidy 69, ХУУ relative to other triploids 69, XXX; 69, XXУ is 9.5%, which is 4 times more than the world average frequency by the literature data.

**Key words:** chromosomal abnormality, triploidy, prenatal diagnosis.

Сведения об авторах

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Колдунов Леонид Алексеевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. – Санкт-Петербург, «Н-Л», 2007.
2. Бочков Н.П., Давиденкова Е.Ф., Прокофьева-Бельговская А.А. Генетические факторы в пре- и перенатальной смертности у человека. Вестник АМН СССР, 1973;6:47–52.
3. Веропотвелян М.П., Колдунов Л.О. Популяційна частота, летальність та строки термінації вагітностей I триместру залежно від типу хромосомної патології. IV з'їзд медичних генетиків України, Львів, 2008: 18.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978:1978:84–86.
5. Дыбан А.П., Баранов В.С. Цитогенетика развития млекопитающих. – М.: Наука, 1978:30–45.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник, 3-е издание, переработанное и дополненное. ТНИ КМК, Авторская академия, М., 2007:280–294.
7. Кулаженко В.П., Кулиев А.М., Розовский И.С. Морфологические изменения при триплоидии в онтогенезе человека. Арх. анат., гистол., эмбриол., 1975:71:9:5–16.
8. Кулиев А.М. Летальные факторы эмбриогенеза человека. – М.: Медицина, 1974:160–175.
9. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. – Издательство московского университета, 1967:25–27.
10. Balakier H., Bouman D., Sojeki A., Librach C., Squire J.A. Morphological and cytogenetic analysis of human giant oocytes and giant embryos. Human Reproduction. 2002;17:9:2394–2401.
11. Baumer A., Balmer D., Blinkert F., Schinzel A. Parental origin and mechanisms of formation of triploidy: a study 25 cases. Eur. J. Hum. Genet. 2000;8:911–917.
12. Beatty R.A., Fehchheimer N.L. Diploid spermatozoa in rabbit males and their experimental separation from haploid spermatozoa. Biol. Reprod., 1972;7:267–277.
13. Boue J., Boue A., Philippe L., Gueguen S. Sur les durees e developements et de retention de 716 zygotes produits d'avorteme spontanee precoces. C.r.Acad. sci.1972; D272:17171720.
14. Boue J., Philippe E., Giroud A., Boue A. Phenotypic expression of lethal chromosomal anomalies in human abortuses. Teratology, 1976:14:3–28.
15. Brancati F., Mingarelli R., Dallapiccola B. Recurrent triploidy of maternal origin. Eur. J. Hum. Genet. 2003;11:972–974.
16. Carr D.H. Chromosome studies in selected spontaneous abortion. Polyploidy in man. J. med. Genet.1971;8:164–174.
17. Cummings D.R. The Seasonality of Human Births, Melatonin and Coud Cover. Biological Rhythm Research. 2002: 33,5:521–559.
18. Daniel A, Wu Z, Bennetts B et al. Karyotype, phenotype and parental origin in 19 cases of triploidy. Prenat. Diagn.2001: 21: 1034–1048.
19. Edwards J.H., Yunchek C., Kushton D.L., Richards S., Mittwoch U. Three cases of triploidy in man. Cytogenet., 1967;6:81–104.
20. Kajii T., Niikawa N. Origin of triploidy and tetraploidy in man. 11 cases with chromosome markers. Cytogenet. Cell Genet. 1977: 18: 109–125.
21. Lauritsen J.G., Bolund L., Friedrich H., Therkelsen A.J. Origin of triploidy is spontaneous abortuses. Ann. Hum. Genet. 1979;43,1:1–6.
22. Lyon M.F., Raston S. Paternal source of chromosome imprinting and its relevance for X chromosome inactivation. Differentiation, 1984;26:63–67.
23. McFadden D.E., Langlois S. Parental and meiotic origin of triploidy in the embryonic and fetal periods. Clin. Genet. 2000: 58: 192–200.
24. McFadden D.E., Robinson W.P. Phenotype of triploid embryos. J. Med. Genet. 2006;43:609–612.
25. Niebuhr E. Triploidy in man. Cytogenetical and clinical aspects. Humangenetic, 1974;21:103–125.
26. Nikawa N., Tadashi K. Triploid human abortuses due to dispermy. Hum.Genet., 1974;24:261–264.
27. Jacobs P.A., Trunca C., Migeon B.R., Pappas K., Stetten G. X inactivation in triploidy and trisomy: the search for autosomal transactors that choose the active X. Eur. J. Hum. Genet. 2008;16: 153–162.
28. Schindler A.M., Mikamo K. Triploidy in man. Cytogenet.,1970;9:116–130.
29. Ushida J., Lin C.C. Identification of triploid genome by fluorescence microscopy. Science, 1972: 176:304–305.
30. Zaragoza M., Surti U., Redline R.W., Millie E., Chakravarti A., Hassold T.J. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions. Am. J. Hum. Genet. 2000: 66: 1807–1820.
31. Di Cintio E, Parazzini F, Rosa C, Chatenoud L, Benzi G (1997). «The epidemiology of gestational trophoblastic disease». Gen Diagn Pathol 143 (2-3): 103–8. PMID 9443567.
32. Kumar, Vinay, ed. (2010). Pathologic Basis of Disease (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 1057–1058.
33. Monga, Ash, ed. (2006). Gynaecology by Ten Teachers (18th ed.). Hodder Arnold. pp. 99–101.
34. Lawler SD, Fisher RA, Dent J (May 1991). «A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles». Am J Obstet Gynecol. 164 (5 Pt 1): 1270–7. doi:10.1016/0002-9378(91)90698-q. PMID 1674641.
35. Wallace DC, Surti U, Adams CW, Szulman AE (1982). «Complete moles have paternal chromosomes but maternal mitochondrial DNA». Human Genetics 61 (2): 145–7. doi: 10.1007/BF00274205. PMID 6290372.
36. Slim R, Mehio A (January 2007). «The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease». Clin Genet. 71 (1): 25–34. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00697.x. PMID 17204043. Review.

Статья поступила в редакцию 01.08.2014