

Аутосомные реципрокные транслокации: пренатальная селекция, сегрегация и оценка эмпирического риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом при семейном носительстве

Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, e-mail: nvsh05@mail.ru

Аутосомные реципрокные транслокации (АРТ), являются наиболее частой структурной хромосомной перестройкой. Носители АРТ имеют повышенный риск рождения детей с хромосомным дисбалансом, который может варьировать от низкого до высокого в зависимости от характеристик транслокации и типа патологической мейотической сегрегации. Целью исследования являлся анализ пренатальной селекции, мейотической сегрегации и оценка эмпирического риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом у 49 носителей АРТ. Оценка пахитенной диаграммы проводилась для каждой транслокации на основании количественных характеристик мейотического квадриллента. Наблюдаемый и ожидаемый хромосомный дисбаланс при всех типах патологической сегрегации оценивался в процентах от гаплоидной длины аутосом. Оценка жизнеспособности плодов и потенциальных зигот с хромосомным дисбалансом проводилась с использованием модели, основанной на измерении хромосомных сегментов дистальнее точек разрывов и определении относительного размера хромосомного дисбаланса. Установлена тенденция к преимущественной пренатальной селекции зигот вследствие альтернативного типа сегрегации АРТ. Показано, что анализ количественных характеристик квадриллента и пахитенной диаграммы позволяет оценить тип патологической мейотической сегрегации, приводящей к наименьшему хромосомному дисбалансу, и риск формирования несбалансированных гамет. Определено, что оценка жизнеспособности зигот, основанная на сопоставлении относительного размера несбалансированных хромосомных сегментов, может быть дополнительным этапом при установлении повторного риска рождения ребенка с хромосомной патологией у носителей АРТ. В 80% случаев транслокаций риск рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом расценивается как низкий. Мейотическая сегрегация хромосом у носителей АРТ происходит с преимущественным формированием и последующей пренатальной селекцией зигот вследствие альтернативного, непатологического типа сегрегации. Для каждой транслокации необходимо проводить оценку наиболее вероятного типа патологической сегрегации и жизнеспособности плодов или новорожденных. Эмпирический риск не может быть использован как единственный и решающий фактор при оценке повторного риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом.

Ключевые слова: аутосомные реципрокные транслокации, мейотическая сегрегация, хромосомный дисбаланс, жизнеспособность зигот, эмпирический риск.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Autosomal reciprocal translocations: prenatal selection, segregation and assessment of empirical risks for reciprocal translocation carriers of having a liveborn child with chromosome imbalance

Shilova N.V.

Federal State Budgetary Institution «Research centre for Medical Genetics», Moscow, Russia, e-mail: nvsh05@mail.ru

Autosomal reciprocal translocations are among the most frequent chromosomal rearrangements in man. Though phenotypically normal, the carrier of reciprocal translocation may be at increased risk of having a child with multiple malformations and mental retardation due to malsegregation at meiosis resulting in gametes with chromosome imbalance. An accurate estimate of the probability of this event is understandably desirable. Aim. The aim of this investigation was an analysis of prenatal selection, meiotic segregation and assessment of empirical risks for reciprocal translocation carriers of having a liveborn child with unbalanced karyotype on 49 reciprocal translocation carriers. Materials and Methods. The pachytene diagrams were analyzed for each translocation taking in account the exact lengths of the chromosomes involved. The observed and most probable unbalanced segments were evaluated using the Chromosome Imbalance Size-Viability Model and Surface of Viable Unbalances consisting of the measurement of chromosomal segments distal to the breakpoints expressed in percentage of haploid autosomal length — %HAL. Results. The tendency to preferential prenatal selection of zygotes is established due to the 2:2 alternate segregation. It is shown that the analysis of quantitative characteristics of quadrivalent and pachytene diagram allows to estimate the type of malsegregation producing the smallest imbalance and the risk of formation of unbalanced gametes. Evaluation of viability of zygotes may be an additional step in establishing of the recurrence risks. In 80% of cases the risk of a viable child with a chromosomal imbalance is regarded as low. Conclusions. Meiotic segregation of chromosomes in carriers of autosomal reciprocal translocations occurs with preferential formation and subsequent prenatal selection of zygotes due to alternate segregation. It is necessary to assess segregation giving the smallest imbalance and viability of the imbalance. Empirical risk was not found to be useful as a discriminating risk predictor in individual genetic counselling.

Key words: autosomal reciprocal translocation, meiotic segregation, chromosome imbalance, viability of the imbalance, empirical risk.

Введение

Аутосомные реципрокные транслокации (АРТ) являются наиболее частой структурной хромосомной перестройкой и встречаются в популяции с частотой 0,08—0,3% [1]. Сбалансированные транслокации наблюдаются в кариотипе одного из супругов в 0,6% случаев при бесплодии и в 9,2% случаев привычного невынашивания беременности [2]. Подавляющее большинство носителей реципрокных транслокаций фенотипически нормальны, но имеют повышенный риск рождения детей с хромосомным дисбалансом, спонтанного прерывания беременности и бесплодия.

Развитие зиготы вследствие патологической сегрегации АРТ определяется характером хромосомного дисбаланса (ХД). В некоторых случаях этот дисбаланс препятствует нормальной имплантации зиготы, приводит к очень ранней гибели эмбриона при нераспознанной беременности (скрытый аборт), а также к неразвивающейся беременности и спонтанному аборту. В других случаях ХД совместим с дальнейшим развитием зиготы и эмбриона, но приводит к рождению детей с множественными врожденными пороками развития (МВПР) и/или аномалиями развития. Как правило, ХД определяется как частичная трисомия, так и частичная моносомия по хромосомным сегментам, участвующим в транслокации, что обуславливает «фенотипический гибрид». ХД, совместимый с выживаемостью зиготы, является минимальным при любом типе патологической сегрегации, поэтому в случае транслокационного носительства очень важно определить, какой тип сегрегации, приводящий к наименьшему ХД, наиболее вероятен для каждой индивидуальной транслокации.

С внедрением, развитием и широким использованием методов пренатальной цитогенетической диагностики (ПЦД) существует возможность мониторинга всех последующих беременностей в семьях с носительством АРТ. Семейные пары, в которых один из супругов является носителем реципрокной транслокации, принимают результаты ПЦД и консультирования с большой обеспокоенностью, поскольку уже имели психологическую травму вследствие репродуктивных потерь и/или рождения ребенка с умственной отсталостью и/или МВПР. Генетическая информация о судьбе потомства в таких семьях крайне важна.

Риски формирования зигот с ХД у носителей АРТ значительно варьируют от транслокации к транслокации. Эти риски будут зависеть от наиболее вероятного для каждой конкретной транслокации типа патологической сегрегации, приводящей к формированию несбалансированных гамет и вероятной жизнеспособности несбалансированных зигот, эмбрионов, плодов или новорожденных [3].

В отличие от моногенных болезней, для которых можно рассчитать риск рождения больных детей, особенности мейотической сегрегации хромосомных перестроек и, в частности, АРТ, не позволяют применить

простую математическую модель, позволяющую обеспечить точную оценку риска для носителей хромосомных перестроек. Классическим подходом в оценке повторного риска является эмпирическая модель, полученная при анализе расширенных родословных семей с носительством транслокаций и оценке частоты живорожденных потомков с несбалансированным кариотипом, что позволяет установить индивидуальный риск хромосомного дисбаланса у потомков [4]. Но, к сожалению, подавляющее большинство транслокаций являются уникальными в силу бесконечного разнообразия точек разрывов на хромосомах, в связи с чем такие данные получить крайне затруднительно. Поэтому стратегия оценки риска при семейном носительстве хромосомных перестроек, в том числе АРТ, такова, что, если семья достаточно большая по численности и имеется точная информация о репродуктивном анамнезе, фенотипе и кариотипе как можно большего количества членов семьи, то определяют эмпирические цифры риска, в противном случае используют обобщенные популяционные данные [5].

Целью настоящего исследования является анализ пренатальной селекции, мейотической сегрегации и оценка эмпирического риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом у 49 носителей АРТ. Задачи работы состояли в исследовании факторов, влияющих на сегрегационное поведение квадριвалента и риск формирования зигот с ХД у носителей АРТ.

Материалы и методы

Ультразвуковое исследование плода экспертного уровня и инвазивные диагностические процедуры проводили в Центре пренатальной диагностики при клиническом родильном доме № 27 г. Москвы (заведующая — д.м.н., профессор Юдина Е.В.). Приготовление препаратов из культуры лимфоцитов пуповинной крови, полученной после кордоцентеза, и культуры лимфоцитов периферической крови, дифференциальное GTG-окрашивание метафазных хромосом проводилось по стандартным протоколам. Кариотип указан в соответствии с международной цитогенетической номенклатурой (ISCN 2013).

Оценка предполагаемой и наблюдаемой патологической мейотической сегрегации проводилась для каждой транслокации на основании количественных характеристик пахитенных диаграмм Длины центрических и транслоцированных сегментов хромосом, а также длины отдельных хромосом измерялись в млн п.н. в соответствии с положением о цитогенетических бэндах на физической карте генома человека (assembly 19) геномного браузера UCSC. Наблюдаемый и ожидаемый ХД в виде частичной трисомии и/или частичной моносомии при всех типах патологической сегрегации оценивался в процентах гаплоидной длины аутосом (%HAL) с испо-

льзованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

Пример расчета %HAL для района 4q31-qter:

$$\frac{\text{длина } 4q31 - \text{qter (млн п.н.)}}{\text{длина хромосомы 4 (млн п.н.)}} \times \times \text{длина хромосомы 4 от длины всех аутосом (\%)} =$$

$$= \frac{42,7}{191,2} \times 6,63 = 1,48\%$$

Оценка пахитенных диаграмм и возможных типов патологической сегрегации в каждом отдельном случае АРТ проводилась по стандартным критериям [6] при использовании программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

Для оценки жизнеспособности зигот при наблюдаемом и ожидаемом хромосомном дисбалансе использовали модели «размер ХД — выживаемость» (Chromosome Imbalance Size-Viability Model) и «поверхность жизнеспособных дисбалансов» (Surface of Viable Unbalances) [7, 8].

Результаты и обсуждение

ПЦД проведена в 51 случае при носительстве 49 АРТ одним из супругов. Результаты пренатального цитогенетического исследования, кариотипы носителей АРТ, тип мейотической сегрегации и тип регистрации транслокации (повод для проведения цитогенетического исследования в семье) представлены в табл. 1.

В 70,6% случаев (36/51) у плода был выявлен нормальный или сбалансированный кариотип вследствие альтернативного типа мейотической сегрегации родительской транслокации, причем сбалансированный кариотип диагностирован в 2 раза чаще, чем нормальный. 29,4% (15/51) плодов имели несбалансированный кариотип вследствие патологической сегрегации в гаметоге-незе родителя-носителя транслокации, среди которых в 12 случаях хромосомный дисбаланс у плода обусловлен совместным-1 типом сегрегации, в 2 случаях — совместным-2 типом сегрегации и в 1 случае — сегрегацией 3:1 с третичной трисомией. Таким образом, в собственной выборке АРТ отмечается явная тенденция к преимущественной пренатальной селекции зигот вследствие альтернативного, непатологического, типа сегрегации, что, в целом, отражает тенденцию к расхождению гомологичных центромер к противоположным полюсам при клеточном делении [9—11].

Риски формирования зигот с ХД у носителей АРТ значительно варьируют от транслокации к транслокации. Эти риски зависят от наиболее вероятного для каждой конкретной транслокации типа патологической сегрегации, приводящей к формированию несбалансированных гамет и вероятной жизнеспособности несбалансированных зигот, эмбрионов, плодов или новорожденных [12]. В свою очередь, эти вероятности зависят от

хромосом, вовлеченных в транслокацию, и размеров центрического и транслоцированного сегментов.

В каждом из 49 случаев выявленных АРТ проведена сравнительная оценка предполагаемой и наблюдаемой патологической сегрегации. Ключевыми количественными характеристиками являлись: соотношения суммарных длин центрических (ЦС) и транслоцированных сегментов (ТС), соотношение длин минимального ЦС и максимального ТС, соотношение длин минимального ЦС и минимального ТС, сравнительное отношение длин обоих ЦС к длине короткого плеча хромосомы 9 без учета размера прицентромерного гетерохроматина, а также участие в транслокации акроцентрических хромосом и хромосомы 9 [6, 13].

На основании характеристики пахитенных диаграмм проведена сравнительная оценка предполагаемой и наблюдаемой патологической сегрегации в каждом случае АРТ (табл. 1). Как видно из представленных данных, для подавляющего большинства транслокаций характерна совместная-1 патологическая сегрегация (39/49). Во всех случаях, когда был известен факт регистрации случаев с несбалансированным кариотипом в семье, ожидаемая патологическая сегрегация соответствовала наблюдаемой, приводящей к определенному хромосомному дисбалансу. Обращает на себя внимание случай 29 — t(7;14)(q31;q11.1). Это единственная реципрокная транслокация, в которой сумма ЦС практически равна сумме ТС (126,8 млн п.н. и 123,5 млн п.н. соответственно). По этому формальному признаку оценки пахитенной диаграммы невозможно определить наиболее вероятный тип патологической сегрегации. Конфигурация квадриллента очень необычная: квадриллент сильно асимметричный, точки разрывов не терминальны. Данная реципрокная транслокация характеризуется наличием очень короткого ЦС и присутствием центромерного гетерохроматина в центре квадриллента (рис. 1).

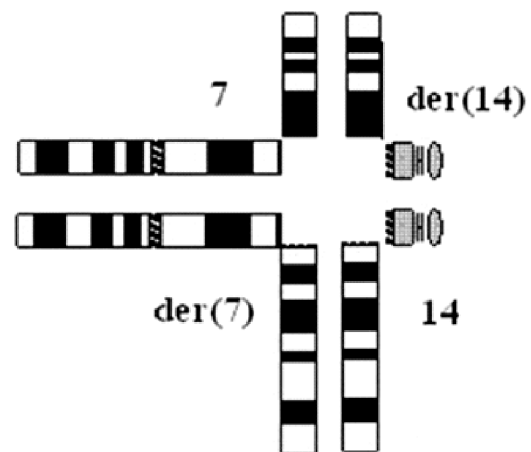


Рис. 1. Мейотический квадриллент при t(7;14). В центре квадриллента — короткие плечи и прицентромерный гетерохроматин длинного плеча хромосомы 14.

Такие цитогенетические характеристики негативно влияют на рекомбинацию, поскольку образование хиазм затруднено в центральном регионе транслокационного креста, представленного гетерохроматиновыми районами акроцентрических хромосом [14]. Если учесть, что среднее число хиазм, происходящих в одном хромосомном сегменте определяется как отношение «длина сегмента (млн п.н.)/50» [15], то вероятность кроссинговера в коротких сегментах крайне мала, а в районах прицентромерного гетерохроматина равна 0. Без рекомбинации в этих районах хромосом невозможно поддержание конфигурации квадрилента после профазы I [16] и хромо-

сомы будут вступать в метафазу I мейоза как два независимых бивалента с последующей сегрегацией по альтернативному или совместному-1 типам с равновероятным соотношением сбалансированных и несбалансированных гамет и, следовательно, высоким риском (50%) последующего формирования зигот с ХД. Действительно, анализ образцов спермы, полученных от мужчин-носителей реципрокных транслокаций, показал, что при транслокациях с подобными характеристиками сегрегация происходит с преимущественным формированием гамет по альтернативному (около 55%) и совместному (около 45%) типам [14].

Таблица 1

Сегрегация, тип регистрации 49 АРТ, оценка повторного риска и типов патологической сегрегации, приводящих к наименьшему ХД, на основании характеристик транслокационного квадрилента

№ п/п	Реципрокная транслокация	Каритип плода	Паттерн сегрегации	Тип регистрации	Риск (%)	ЦС1	ТС1	ЦС2	ТС2	Патологическая сегрегация	
										Ожидаемая	Выявленная
1	t(1;2)(p22;p15)	46,XY,t(1;2)(p22;p15)mat	альт (сб)	ПД	Нет	160,9	88,4	181,9	61,3	совм-1	—
2	t(1;5)(q44;p15.1)	46,XY,t(1;5)(q44;p15.1)mat	альт (сб)	МВПР	?	246,4	2,9	165,9	15,0	совм-1	совм-1 *
3	t(1;11)(q43;q21)	46,XY,der(1)t(1;11)(q43;q21)pat	совм-1	ПД	1,3	243,7	5,6	97,2	37,8	совм-1	совм-1
4	t(1;11)(q44;p11.2)	46,XX,der(1)t(1;11)(q44;p11.2)pat	совм-1	ПД	Нет	246,4	2,9	91,5	43,5	совм-1	совм-1
5	t(1;12)(p32;q24.2)	46,XY,t(1;12)(p32;q24.2)mat	альт (сб)	МВПР	4,45	193,2	56,1	118,1	15,8	совм-1	совм-1 *
6	t(1;14)(q42;q32)	46,XY,der(14)t(1;14)(q42;q32)mat	совм-1	МВПР	0,5	230,7	18,6	85,3	5,9	совм-1	совм-1 совм-1*
7	t(2;3)(q21;p21)	46,XY,t(2;3)(q21;p21)mat	альт (сб)	ПД	Нет	135,1	108,1	153,8	44,2	совм-1	—
8	t(2;4)(p25;q31)	46,XX,t(2;4)(p25;q31)mat	альт (сб)	МВПР	Нет	231	12,2	148,5	42,7	совм-1	?
9	t(2;11)(p23.3;p15.5)	46,XX,der(11)t(2;11)(p23.3;p15.5)pat	совм-1	МВПР	5,7	219,2	24	132,2	2,8	совм-1	совм-1, совм-1*
10	t(2;21)(q34;q21)	46,XX,t(2;21)(q34;q21)mat	альт (сб)	МВПР	6,9	215,3	27,9	13,1	24,1	3:1	3:1*
11	t(3;4)(q13.2;q31.1)	46,XY,t(3;4)(q13.2;q31.1)pat	альт (сб)	ПД	Нет	113,5	84,5	141,5	49,7	совм-1	—
12	t(3;4)(q28;q31)	46,XX	альт (N)	МВПР	нет	187,9	10,1	148,5	42,7	совм-1	?
13	t(3;12)(q25.1;p13.3)	46,XY	альт (N)	МВПР	нет	152,1	45,9	123,8	10,1	совм-1	совм-1*
14	t(3;14)(q13.3;q23)	46,XX,t(3;14)(q13.3;q23)mat	альт (сб)	ПД	3,0	119	79	46	45,2	3:1	—
15	t(4;5)(q31;p15.3)	46,XY	альт (N)	МВПР	0,4	146,8	44,4	176,4	4,5	совм-1	?
16	t(4;19)(p15.2;p13.2)	46,XX	альт (N)	МВПР	5%	169,9	21,3	52,2	6,9	совм-1	?
17	t(4;22)(q23;q12)	46,XX,t(4;22)(q23;q12)pat	альт (сб)	ПД	0,4	101,1	90,1	17,4	21,7	3:1	—
18	t(5;6)(q14;p12.2)	46,XX,t(5;6)(q14;p12.2)mat	альт (сб)	ПД	3,0	82,8	98,1	119,3	51,8	совм-1	—

Таблица 1 (продолжение)

№ п/п	Реципрокная транслокация	Каритип плода	Паттерн сегрегации	Тип регистрации	Риск (%)	ЦС1	ТС1	ЦС2	ТС2	Патологическая сегрегация	
										Ожидаемая	Выявленная
19	t(5;6)(p15.1;p25.1)	46,XY	альт (N)	МВПР	?	165,9	15	166,9	4,2	совм-1	совм-1*
20	t(5;9)(q33;p22)	46,XY,t(5;9)(q33;p22) mat	альт (сб)	СА-1	3,9	155,7	25,2	109,4	16,6	совм-1	—
21	t(5;10)(p14;p14)	46,XY,der(5)t(5;10)(p14;p14) pat	совм-1	ПД	9,4	157,6	23,3	123,3	12,2	совм-1	совм-1
22	t(5;12)(p13.3;q21)	46,XX,der(5)t(5;12)(p13.3;q21) mat	совм-1	ПД	0,75	152	28,9	86,7	47,2	совм-1	совм-1
23	t(5;15)(q31;q24)	46,XY,t(5;15)(q31;q24) pat	альт (сб)	ПД-	1,35	139,5	41,4	66,5	27,3	совм-1	—
24	t(5;18)(q33;q22.3)	47,XXX,t(5;18)(q33;q22.3) mat	альт (сб)	ПД	3,9	155,7	25,2	73,1	5,0	совм-1	—
25	t(5;20)(p12;q13.3)	46,XY	альт (N)	МВПР	3,3	138,4	42,5	46,4	16,6	совм-1	совм-1*
26	t(6;21)(q15;q21)	46,XY,t(6;21)(q15;q21) mat	альт (сб)	МВПР	3,0	88	83,1	13,1	24,1	совм-2, 3:1	?
27	t(7;9)(p22;q22)	46,XX,t(7;9)(p22;q22) mat	альт (сб)	СА -1, НБ — 1	Нет	151,8	7,3	81,4	44,6	совм-1	—
28	t(7;9)(q35;p13)	46,XY,der(7)t(7;9)(q35;p13) mat	совм-1	ПД	3,1	147,9	11,2	89,7	36,3	совм-1	совм-1
29	t(7;14)(q31;q11.1)	46,XX,t(7;14)(q31;q11) mat	альт (сб)	МВПР	0,4	123,8	35,3	3	88,2	неопр	?
30	t(7;17)(p12;p11)	46,XX,t(7;17)(p12;p11) mat	альт (сб)	МВПР	1,4	108,6	50,5	57,2	24,0	совм-1	?
31	t(8;9)(q22;q21.2)	46,XX,t(8;9)(q22;q21.2) mat	альт (сб)	ПД	0,4	101,6	44,8	65,9	60,1	совм-1	—
32	t(8;10)(q22;p13)	46,XY,t(8;10)(q22;p13) pat	альт (сб)	СА — 1	5,6	101,6	44,8	123,3	12,2	совм-1	—
		46,XX	альт (N)	МВПР	2,6						
33	t(8;11)(p23;q21)	46,XY	альт (N)	СА-4	1,3	140,2	6,2	97,2	37,8	совм-1	совм-1*
34	t(8;11)(q22;q14)	46,XX	альт (N)	ПД	11,8	101,6	44,8	88,3	46,7	совм-1	—
35	t(9;12)(p12;q24.3)	46,XX,der(12)t(9;12)(p12;q24.3) mat	совм-1	СА-2, НБ -1,	?	85	41	125,9	8,0	совм-1	совм-1
36	t(10;14)(q11.2;q13)	46,XY,+der(10)t(10;14)(q11.2;q13),-14 mat	совм-2	МВПР	14,0	46,1	89,4	20,5	70,7	совм-2, 3:1	совм-2
		46,XX	альт (N)	МВПР							
37	t(10;18)(q25.1;q23)	46,XX,der(18)t(10;18)(q25.1;q23) mat	совм-1	СА-2	14,0	111,9	23,6	75,6	2,5	совм-1	совм-1 совм-1*
38	t(10;18)(q26.2;p11.2)	46,XX,der(18)t(10;18)(q26.2;p11.2) mat	совм-1	ПД	7,0	130,6	4,9	69,6	8,5	совм-1	совм-1 совм-1*
39	t(11;13)(p13;q33)	46,XX	альт (N)	Бесплодие 1	Нет	104	31	90,7	8,2	совм-1	—
40	t(11;18)(q25;q21)	46,XX,der(11)t(11;18)(q25;q21) pat	совм-1	МВПР	2,9	130,8	4,2	56,2	21,9	совм-1	совм-1
41	t(11;20)(q13.3;q13.1)	46,XY,t(11;20)(q13.3;q13.1) pat	альт (сб)	МВПР	Нет	70,4	64,6	46,4	16,6	совм-1	—
42	t(11;20)(q23.3;p11.2)	46,XX,t(11;20)(q23.3;p11.2) pat	альт (сб)	МВПР	2,5	121,2	13,8	41,7	21,3	совм-1	совм-1*
43	t(11;22)(q23.3;q11.2)	47,XY,+der(22)t(11;22)(q23.3;q11.2) mat	3:1 с третичной трисомией	ПД	3,7	121,2	13,8	11,3	27,8	3:1	3:1 3:1*

Таблица 1 (окончание)

№ п/п	Реципрокная транслокация	Каритип плода	Паттерн сегрегации	Тип регистрации	Риск (%)	ЦС1	ТС1	ЦС2	ТС2	Патологическая сегрегация	
										Ожидаемая	Выявленная
44	t(11;22)(q23.3;q11.2)	46,XY,t(11;22)(q23.3;q11.2) mat	альт (сб)	ПД	3,7	121,2	13,8	11,3	27,8	3:1	3:1
45	t(14;21)(q21;q21)	46,XX,+der(14)t(14;21)(q21;q21),-21 pat	совм-2	СА-3	?	27,40	63,8	13,1	24,1	совм-2, 3:1	совм-2
46	t(15;18)(q24;q21)	46,XX,der(15)t(15;18)(q24;q21) mat	совм-1	ПД	1,35	59,4	27,3	56,2	21,9	совм-1	совм-1
47	t(15;20)(q11.1;p11.2)	46,XX,t(15;20)(q11.1;p11.2) mat	альт (сб)	ПД	10,3	3,2	83,5	41,7	21,3	совм-2, 3:1	—
48	t(15;20)(q21;p12)	46,XY,(15;20)(q21;p12) mat	альт (сб)	ПД-	1,35	37,1	49,6	53,8	9,2	совм-1	—
49	t(18;20)(q22.1;q11.2)	46,XX,t(18;20)(q22.1;q11.2)pat	альт (сб)	МВПР	Нет	61,6	16,50	34,4	28,6	совм-1	?

Примечание. альт (N) — сегрегация по альтернативному типу с нормальным кариотипом; альт (сб) — сегрегация по альтернативному типу со сбалансированным кариотипом; совм-1 — патологическая сегрегация по совместному-1 типу; совм-2 — патологическая сегрегация по совместному-2 типу; МВПР — рождение ребенка с множественными врожденными пороками развития в анамнезе (* — ХД установлен); ПД — пренатальная диагностика; СА — спонтанный аборт; НБ — неразвивающаяся беременность; ЦС1 — длина центрического сегмента 1 (млн п.н.); ЦС2 — длина центрического сегмента 2 (млн п.н.); ТС1 — длина транслоцированного сегмента 1 (млн п.н.); ТС2 — длина транслоцированного сегмента 2 (млн п.н.). При участии в транслокации акроцентрических хромосом и хромосомы 9 размеры ЦС и ТС указаны с коррекцией по размеру структурного гетерохроматина (исключены из измерения); * — зарегистрирован несбалансированный кариотип у больного ребенка или плода в предыдущей беременности; — — не зарегистрировано детей или предыдущих беременностей плодом с несбалансированным кариотипом; риск ? — описаны единичные случаи, что не позволяет оценить цифры риска [17]; ? — исследование кариотипа у ребенка или плода с МВПР в предыдущей беременности не проводилось

Оценка жизнеспособности как плодов с выявленным ХД, так и потенциальных зигот с наиболее вероятным дисбалансом вследствие патологической сегрегации для каждой транслокации проводилась с использованием классической модели «размер ХД — выживаемость» и «поверхность жизнеспособных дисбалансов», основан-

ной на измерении хромосомных сегментов дистальнее точек разрывов и определении относительного размера ХД.

Случаи наблюдаемого ХД у плода и оценка жизнеспособности при данном дисбалансе представлены в табл. 2 и на рис. 2 («треугольник выживаемости» ограничен линией, соединяющей значения 4% по оси у и 2% по оси х; «поверхность жизнеспособных дисбалансов» представляет область, выделенную серым цветом).

Во всех случаях наблюдаемого ХД у плода относительный размер этого дисбаланса был наименьшим из всех возможных вариантов такой сегрегации и укладывался в область «выживаемости», что свидетельствует об *in utero* жизнеспособности плодов вплоть до их рождения.

Значения всех возможных случаев ХД (% HAL) в зависимости от типа сегрегации были нанесены на графики, объединяющие две модели — «треугольник выживаемости» и «поверхность жизнеспособных дисбалансов». При анализе графиков «выживаемости», построенных для 8 базовых вариантов патологической сегрегации каждой из 49 транслокаций установлено, что в одном из 49 случаев (8,1%) (№ 7 в табл. 1 t(2;3)(q21;p21) при всех вариантах сегрегации зиготы не будет жизнеспособными. Относительный размер ХД при основных вариантах патологической мейотической сегрегации представлен в табл. 3.

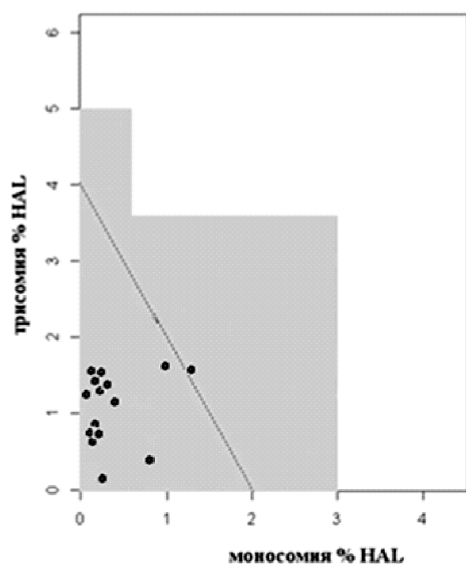


Рис. 2. Распределение относительного размера наблюдаемого ХД у 15 плодов с несбалансированным кариотипом.

Квадривалент является умеренно симметричным, а транслокация характеризуется как не имеющая терминальных точек разрывов с предпочтительной сегрегацией по совместному-1 типу. По данным Anton E. с соавт., у мужчин-носителей АРТ, при которых формируется мейотический квадрилент с подобной характеристикой, отмечается высокая частота гамет вследствие альтернативной и совместной-1 сегрегации ($44,9 \pm 2,5\%$ и $36,5 \pm 1,9\%$ соответственно) [14]. Однако при оценке жизнеспособности зигот, оказалось, что при данной транслокации зиготы, сформированные вследствие патологической совместной-1 сегрегации, являющейся предпочтительной, нежизнеспособны. Действительно,

транслокация у 27-летней женщины-носителя выявлена случайно при проведении ПЦД при первой зарегистрированной беременности по поводу обнаружения при УЗИ плода мягкого эхографического признака — гиперэхогенного образования в легком. Беременность закончилась рождением здорового ребенка. Не исключено, что у женщины имели место случаи нераспознанной беременности с ранней элиминацией нежизнеспособных зигот.

Таким образом, любая беременность у женщины-носительницы этой транслокации при сегрегации по альтернативному типу будет заканчиваться рождением ребенка с нормальным или сбалансированным кариоти-

Таблица 2

Размер наблюдаемого ХД в 15 случаях несбалансированного кариотипа у плода вследствие патологической сегрегации родительских АРТ

№ п/п	Кариотип плода	%HAL трисомия	%HAL моносомия
1	46,XY,der(1)t(1;11)(q43;q21)pat	1,31	0,19
2	46,XX,der(1)t(1;11)(q44;p11.2)pat	1,51	0,10
3	46,XY,der(14)t(1;14)(q42;q32)mat	0,65	0,20
4	46,XX,der(11)t(2;11)(p23.3;p15.5)pat	0,83	0,10
5	46,XY,der(5)t(5;10)(p14;p14)pat	0,42	0,81
6	46,XX,der(5)t(5;12)(p13.3;q21)mat	1,64	1,00
7	46,XY,der(7)t(7;9)(q35;p13)mat	1,26	0,39
8	46,XX,der(12)t(9;12)(p12;q24.3)	1,42	0,28
9	46,XY,+der(10)t(10;14)(q11.2;q13) mat,-14	1,60	1,27
10	46,XX,der(18)t(10;18)(q25.1;q23)mat	0,82	0,09
11	46,XX,der(18)t(10;18)(q26.2;p11.2)mat	0,17	0,30
12	46,XX,der(11)t(11;18)(q25;q21)pat	0,76	0,15
13	47,XY,+der(22)t(11;22)(q23.3;q11.2)mat	1,29	0,00
14	46,XX,+der(14)t(14;21)(q21;q21)pat,-21	1,51	0,83
15	46,XX,der(15)t(15;18)(q24;q21)mat	0,76	0,95

Таблица 3

Относительный размер ХД (%HAL) при базовых вариантах патологической мейотической сегрегации t(2;3)(q21;p21)

Тип сегрегации	Хромосомный дисбаланс	% HAL	
		Трисомия	Моносомия
2:2			
Совместная-1	Трисомия TC1, моносомия TC2	3,75	1,53
	Моносомия TC1, трисомия TC2	1,53	3,75
Совместная-2	Трисомия ЦС1, моносомия ЦС2	4,69	5,34
	Моносомия ЦС1, трисомия ЦС2	5,34	4,69
3:1			
С третичной трисомией	Трисомия ЦС1, TC2	6,22	
	Трисомия TC1, ЦС2	9,09	
С третичной моносомией	Моносомия TC1, ЦС2		9,09
	Моносомия ЦС1, TC2		6,22

пом; при патологической сегрегации — все зиготы нежизнеспособны. Следовательно, в данном случае проведение ПЦД нецелесообразно, поскольку риск прерывания беременности вследствие инвазивной процедуры превышает риск рождения больного ребенка.

Оценка жизнеспособности зигот, основанная на сопоставлении относительного размера несбалансированных хромосомных сегментов, может быть дополнительным этапом при оценке повторного риска рождения ребенка с хромосомной патологией при семейном носительстве АРТ. В случаях АРТ, которые сегрегируют с образованием гамет, из которых возможно формирование только нежизнеспособных зигот, ПЦД не целесообразна. Этот факт особенно важен в современных условиях отчетливой тенденции снижения толерантности к любым пренатальным потерям, в том числе и вследствие проведения инвазивной диагностической процедуры. Если же формирование жизнеспособных зигот возможно хотя бы в одном из ожидаемых вариантов патологической сегрегации АРТ, независимо от типа ее регистрации, вопрос о ПЦД должен обсуждаться при оценке риска рождения ребенка с ХД.

Риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом представлен на основе эмпирических данных при односегментном дисбалансе для сегрегации 2:2 по совместному-1, совместному-2 типам или сегрегации 3:1 [17]. В отдельных случаях приведены значения эмпирического риска для хромосом с конкретными точками разрыва (табл. 1). Оценить значения повторного риска рождения жизнеспособного ребенка с ХД на основе эмпирических данных оказалось возможным только в 45 случаях АРТ. Из них в 36 случаях (80%) этот риск оценивается как низкий (0—5%), в 6 случаях (13,3%) — как средний (5—10%) и только в 3 случаях (6,7%) — как высокий (более 10%). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев (80%) риск рождения жизнеспособного ребенка с ХД вследствие патологической сегрегации АРТ расценивается как низкий, что согласуется с литературными данными [18].

Оценка эмпирического повторного риска в 31 случае при наличии МВПР у ребенка (плода) с учетом случайного выявления ХД при проведении ПЦД показала, что в 16,1% случаев (5/31) риск не повышен, в 48,4% случаев (15/31) является низким, в 25,8% случаев (8/31) — средним, в 9,7% случаев (3/31) высоким. В 14 случаях транслокаций, при семейном носительстве которых не было зарегистрировано рождения детей с МВПР и/или ХД, такой риск оценивается как нулевой в 28,6% случаев (4/14), как низкий — в 57,1% случаев (8/14), как средний — в 7,15% случаев (1/14) и как высокий также в 7,15% случаев (1/14). В обеих группах, как при наличии ХД у потомков, так и при его отсутствии, отмечаются транслокации с различными рисками. При этом в первой группе, при наличии МВПР у ребенка (плода), частота транслокаций со средним и высоким риском оказалась в 2,5 раза выше, чем во второй (не зарегистри-

рованы случаи рождения детей с МВПР и/или ХД). Эти данные подтверждают тот факт, что, хотя и отмечается тенденция низкого повторного риска рождения жизнеспособного ребенка при семейном носительстве АРТ, зарегистрированных по поводу привычного невынашивания беременности, эмпирический риск не может быть использован как единственный и решающий фактор при оценке повторного риска рождения жизнеспособного ребенка с ХД [17].

Так, например, в случае 47 (табл. 1), когда $t(15;20)(q11.1;p11.2)$ материнского происхождения была зарегистрирована по поводу трех спонтанных аборт и при ПЦД при четвертой беременности у плода выявлен нормальный кариотип, можно было предположить *a priori* низкий риск рождения жизнеспособного ребенка с несбалансированным кариотипом. Тем не менее, эмпирический риск в данном случае является высоким (10,3%) что подтверждается фактом формирования жизнеспособных зигот при потенциально возможной патологической сегрегации.

С другой стороны, некоторые транслокации, зарегистрированные по поводу МВПР у ребенка (плода) и имеющие *a priori* средний и высокий риски, актуально оцениваются как транслокации, не имеющие повторного риска рождения жизнеспособного ребенка с ХД (случаи 8, 12, 13, 49 в табл. 1).

Также показательным является случай 29 — $46,XX,t(7;14)(q31;q11.1)$, который уже обсуждался ранее. Если подходить к формальной оценке риска рождения ребенка с несбалансированным кариотипом, то на основании популяционных данных он рассматривается как низкий, что противоречит теоретическим и эмпирическим данным сегрегационного поведения квадрилента, определяющего высокий риск формирования зигот с ХД.

Таким образом, поскольку факты рождения детей с несбалансированным кариотипом отмечаются в семьях с различными априорными рисками, в тех случаях, когда эмпирический риск для носителей конкретной реципрокной транслокации рассчитан как низкий, необходимо обсуждать вопрос о проведении пренатальной диагностики при последующих беременностях при совокупной оценке всех факторов, влияющих на сегрегационное поведение мейотического квадрилента. Полученные данные по оценке эмпирического риска рождения жизнеспособного ребенка с ХД показывают, что такой риск зачастую низкий. Поэтому родители должны быть информированы о высокой вероятности благоприятного исхода будущих беременностей.

Выводы

Таким образом, мейотическая сегрегация хромосом у носителей АРТ происходит с преимущественным формированием и последующей пренатальной селекцией зигот вследствие альтернативного, непатологического,

типа сегрегации, отражая тенденцию к расхождению гомологичных центромер к противоположным полюсам при клеточном делении. При подобном, альтернативном, типе сегрегации зиготы со сбалансированным кариотипом (транслокационные гетерозиготы) образуются в 2 раза чаще, что способствует накоплению aberrантного пула гамет (цитогенетический аспект мейотического дрейфа). Риск формирования несбалансированного кариотипа у плода вследствие патологической мейотической сегрегации при носительстве АРТ, установленных по поводу рождения ребенка с хромосомным дисбалансом и/или МВПР оказался в 2,5 раза выше, чем при носительстве АРТ, установленных по поводу невынашивания беременности.

Поскольку риски формирования зигот с ХД у носителей АРТ значительно варьируют от транслокации к транслокации, для каждой АРТ необходимо проводить оценку наиболее вероятного типа патологической сегрегации и жизнеспособности плодов или новорожденных. В случаях АРТ, которые сегрегируют с образованием гамет, из которых возможно формирование только нежизнеспособных зигот, проведение ПЦД не является целесообразным из-за того, что риск прерывания беременности вследствие проведения инвазивной процедуры превышает риск рождения больного ребенка.

Хотя отмечается тенденция низкого повторного риска рождения жизнеспособного ребенка при семейном носительстве АРТ, зарегистрированных по поводу привычного невынашивания беременности, эмпирический риск не может быть использован как единственный и решающий фактор при оценке повторного риска. При оценке повторного риска рождения жизнеспособного ребенка с ХД у носителей АРТ помимо эмпирического риска необходимо учитывать пахитенную конфигурацию квадривалента, относительный размер ХД и потенциальную жизнеспособность зигот.

Список литературы

1. Kochhar P, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2013;39: 113-120.
2. Vozdova M, Kasikova K, Oracova E. et al. The effect of the swim-up and hyaluronan-binding methods on the frequency of abnormal spermatozoa detected by FISH and SCSA in carriers of balanced chromosomal translocations. *Hum. Reprod.* 2012;27:930-937.
3. Armstrong S, Goldman A, Speed R. et al. Meiotic studies of a human male carrier of the common translocation, t(11;22), suggest postzygotic selection rather than preferential 3:1 M1 segregation as the cause of the liveborn offsprings with an unbalanced translocation. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:601-609.
4. Midro A, Stengel-Rutkowski S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin. Genet.* 1992; V. 41:113-122.
5. Van Derwerken D. Bayesian assessment of genetic risk in families with a balanced translocations. *J. Genet. Counsel.* 2015;24:541-547.
6. Jalbert P, Sele B, Jalbert H. Reciprocal translocations: a way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene-diagram drawing. A study of 151 human translocations. *Hum. Genet.* 1980;55:209-222.
7. Daniel A. Structural differences in reciprocal translocations. *Hum. Genet.* 1979;51:171-182.
8. Cohen O, Cans C, Mermet M. et al. Viability threshold for partial trisomies and monosomies. A study of 1,159 viable unbalanced reciprocal translocations. *Hum. Genet.* 1994; 93:188-194.
9. Scriven P, Flinter F, Khalaf Y. et al. Benefits and drawbacks of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for reciprocal translocations: lessons from a prospective cohort study. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013;21:1035-1041.
10. Vozdova M., Oracova E, Kasikova K et al. Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013;30:391.
11. Zhang Y, Zhu S, Wu J. et al. Quadrivalent asymmetry in reciprocal translocation carriers predict meiotic segregation patterns in cleavage stage embryos. *Reproduct. Biomed. Online.* 2014;29(4):490-498.
12. Armstrong S, Goldman A, Speed R. et al. Meiotic studies of a human male carrier of the common translocation, t(11;22), suggest postzygotic selection rather than preferential 3:1 M1 segregation as the cause of the liveborn offsprings with an unbalanced translocation. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:601-609.
13. Cans C, Cohen O, Mermet M. et al. Human reciprocal translocations: is the imbalanced mode at birth predictable? *Hum. Genet.* 1993;21:228-232.
14. Anton E, Vidal F, Blanco J. Reciprocal translocations: tracing their meiotic behavior. *Genet. Med.* 2008;10:730-738.
15. Faraut T, Mermet M, Demongeot J. et al. Cooperation of selection and meiotic mechanisms in the production of imbalances in reciprocal translocations. *Cytogenet. Cell Genet.* 2000;88:15-21.
16. Petronczki M, Siomos M, Nasmyth K. Un menage a quatre: the molecular biology of chromosome segregation in meiosis. *Cell.* 2003;112:423-440.
17. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford monographs of medical genetics no. 6, Gardner RJ, Sutherland GR, Shaffer LG (eds); Int. Oxford press 2012.
18. Aguilar J, Bacallao-Guerra J, Bacallao-Gallestey J et al. Estimating the risk for unbalanced chromosomal aberrations in the offspring from translocation-carrying parents. *Biotechnologia Aplicada.* 2011;28:156-160.