

**Муратова Т.М.¹, Ашабаева Ж.Е.², Жангалиева Р.Н.³, Қошқарова Б.А.⁴,
Мирзахметова Д.Д.⁵, Калимагамбетов А.М.⁶**

¹магистратура студенті, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Қазақстан, Алматы қ., e-mail: muratova_94.t@mail.ru

²жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Қалалық адам ұрпағын өрбіту орталығының
сапа бойынша менеджері, Қазақстан, Алматы қ.

³жаратылыстану ғылымдарының магистрі,

Қалалық адам ұрпағын өрбіту орталығының маманы, Қазақстан, Алматы қ.

⁴Қалалық адам ұрпағын өрбіту орталығының цитогенетик-дәрігері, Қазақстан, Алматы қ.

⁵қоғамдық денсаулық сақтау магистрі,

Қалалық адам ұрпағын өрбіту орталығының бас дәрігері, Қазақстан, Алматы қ.

⁶биология ғылымдарының кандидаты, әл-Фараби атындағы

Қазақ ұлттық университетінің қауымдастырылған профессоры, Қазақстан, Алматы қ.

ҚАУІПТІ ТОПТАҒЫ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ҚАН САРЫСУЫНДАҒЫ БИОХИМИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕРДІҢ СКРИНИНГІ НЕГІЗІНДЕ ҰРЫҚТЫҢ КАРИОТИПТЕРІ

Мақалада 2015-2016 жылдардың аралығындағы пренатальды диагностиканың биохимиялық скрининг және цитогенетикалық зерттеулердің нәтижелері көрсетілді. Биохимиялық скрининг бойынша әйелдердің қан сарысуындағы жүктіліктің I триместрінде жүктілікпен біріккен плазмалық протеин – А (РАРР-А), бет-адам хориондық гонадотропин (β-АХГ) маркерлері және II триместрде бета-адам хориондық гонадотропин (β-АХГ), альфа-фетопротеин (АФП) және бос эстриол (БЭ) маркерлердің мөлшері зерттелді. Биохимиялық скринингтің нәтижесі арқылы, сонымен бірге әртүрлі факторлар – ана жасы, ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ), жанұя анамнезіндегі туа біткен ақаулардың пайда болуы және т.б. көрсеткіштері бойынша 1800 жүкті әйелдер инвазивті диагностикаға жіберілді. 1240 (68,9%) жүкті әйелдердің ұрықтарына цитогенетикалық зерттеулер жасалынды. 97 ұрықтарда туа біткен ақаулардың болу мүмкіндігі анықталды, жалпы жиілігі 7,8% құрады. 84 (6,8%) ұрықта хромосомалық бұзылыстар анықталды. Кариотиптердің бұзылыстары 2015 жылы 43 (7,1%) ұрықта және 2016 жылы 41 (6,5%) ұрықта, анықталды. 13 (13,4%) ұрықта жүйке түтігінің кемістігі байқалды. 2015 жылы, әйелдердің жас факторы бойынша, 35 жасқа дейін жүкті әйелдердің ұрықтарында кариотиптің бұзылыстары 51,9% құрады, ал 35 жастан жоғары – 48,1% құрады, яғни 1,1 есе артуын көрсетті. 2016 жылы жүкті әйелдердің жасы бойынша 35 жасқа дейін ұрық кариотипіндегі бұзылыстар – 66,6% құрады, ал 35 жастан жоғары – 33,3% құрады, яғни 2,0 есе артуын көрсетті.

Түйін сөздер: РАРР-А белогі, β-АХГ гормоны, АФП белогі, бос эстриол гормоны, биохимиялық скрининг, пренатальды диагностика, ұрық кариотипі.

Muratova T.M.¹, Ashabayeva Zh.E.², Dzhangalieva R.N.³, Koshkarova B.A.⁴,
Mirzahmetova D.D.⁵, Kalimagambetov A.M.⁶

¹MS-student, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: muratova_94.t@mail.ru

²master of science, quality manager of City Center of Human Reproduction, Kazakhstan, Almaty

³master of science, specialist of City Center of Human Reproduction, Kazakhstan, Almaty

⁴doctor-cytogenetic of City Center of Human Reproduction, Kazakhstan, Almaty

⁵master of public health, chief physician of City Center of Human Reproduction, Kazakhstan, Almaty

⁶candidate of biological sciences, associate professor of Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

Karyotypes of fetus based on screening of biochemical markers in the blood serum of pregnant women of the risk group

The article presents the data on of prenatal diagnosis of biochemical screening and cytogenetic examinations in 2015–2016. According to the results of biochemical screening, the mother's age factor, ultrasound examination, congenital malformation in the family history, etc., 1800 pregnant women were referred to invasive diagnostics. Cytogenetic studies of the fetus were conducted including 1240 (68,9%) pregnant women. Of these, in karyotypes of 84 fetuses, chromosomal abnormalities were detected, which composed 7.8%. In 2015, according to the results of 607 invasive diagnostics in 43 fetuses (7.1%), and in 2016 – out of 633 invasive diagnoses in 41 fetuses (6,5%), deviations of the karyotype were determined. In 81 (96.4%) cases, numerical disorders were observed, of them in 6 (7.1%) cases – violations in the system of sex chromosomes. In 3 (3.6%) cases structural abnormalities of chromosomes were noted. In 13 (13.4%) of the fetuses, neural tube development defects were detected. In 2015, taking into account the age factor, in pregnant women under 35 years, abnormalities of the karyotype of the fetus reached 51.9%, and at the age of 35 years – 48.1%, and in 2016 – 66,6% and 33,3%, respectively. An increase in the frequency of karyotypic fetal dysfunction is fixed to be 1,1 times in 2015 and 2,0 times in 2016.

Key words: protein PAPP-A, hormone β -hCG, protein AFP, hormone free estriol, biochemical research, prenatal diagnosis, fetal karyotype.

Муратова Т.М.¹, Ашабаева Ж.Е.², Джангалиева Р.Н.³, Қошқарова Б.А.⁴,
Мирзахметова Д.Д.⁵, Калимагамбетов А.М.⁶

¹студентка магистратуры, Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Казахстан, г. Алматы, e-mail: muratova_94.t@mail.ru

²магистр естественных наук, менеджер по качеству

Городского центра репродукции человека, Казахстан, г. Алматы

³магистр естественных наук, специалист Городского центра репродукции человека, Казахстан, г. Алматы

⁴врач-цитогенетик Городского центра репродукции человека, Казахстан, г. Алматы

⁵магистр общественного здравоохранения, главный врач

Городского центра репродукции человека, Казахстан, г. Алматы

⁶кандидат биологических наук, доцент Казахского национального университета
имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

Кариотипы плода на основе скрининга биохимических маркеров сыворотки крови у беременных женщин группы риска

В статье представлены результаты пренатальной диагностики биохимического скрининга и цитогенетических исследований 2015–2016 гг. При биохимическом скрининге в плазме крови беременных женщин определено содержание ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (PAPP-A), бета-хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в I триместре и во II триместре содержание β -ХГЧ, альфа-фетопротеина (АФП) и свободного эстриола. По результатам биохимического скрининга, фактора возраста матери, ультразвукового исследования, врожденного порока развития в семейном анамнезе и др., 1800 беременных женщин были направлены на инвазивную диагностику. Цитогенетические исследования плода были проведены 1240 (68,9%) беременным женщинам. У 97 плодов диагностированы врожденные пороки развития, что составило 7,8%. В 84 (6,8%) случаях установлено нарушения кариотипа плода. Нарушения кариотипа плода в 2015 году составили 43 (7,1%) случая и в 2016 году – 41 (6,5%). У 13 (13,4%) плодов обнаружены дефекты развития нервной трубки. В 2015 году, при учете фактора возраста, у беременных женщин до 35 лет нарушения кариотипа плода составили 51,9%, в группе старше 35 лет – 48,1%, а в 2016 году – 66,6% и 33,3%, соответственно. Отмечается увеличение частоты нарушения кариотипа плода в 1,1 раза в 2015 году и 2,0 раза в 2016 году у беременных женщин до 35 лет по сравнению с беременными старше 35 лет.

Ключевые слова: белок PAPP-A, гормон β -ХГЧ, белок АФП, гормон свободный эстриол, биохимический скрининг, пренатальная диагностика, кариотип плода.

Кіріспе

Мемлекеттік бағдарламаға сәйкес «Саламатты Қазақстан» 2011-2015 жж. денсаулық сақтау бағытының дамуы профилактика және бала аурулары үшін туа біткен ақаулар және тұқым қуалау ауруларды төмендетуде тууға дейін диагностика жасалынады. Қазақстан Республикасының Ұлттық Генетикалық Регистрінің мәліметтері бойынша, жыл сайын 2500 – 4500 туа пайда болған, оның ішінде хромосомалық патология – 350, жүйке түтіктерінің дефектісі – 130, көптеген туа біткен ақаулардың дамуы – 270 кездеседі. Генетикалық скринингтік бағдарламасында жүкті әйелде ұрықтың ішкітүтікті даму сатысы 1000-12000 ұрықта туа біткен ақаулар летальді келеді, оның ішінде хромосомалық патология – 140-150 болады. Туа біткен ақаулардың пренатальды өлімі 10-15% құрайды және төмендеу жағдайы көрінбейді. Жүктіліктің пренатальды әсерін жоғарылату үшін, Қазақстан Республикасы «Жол картасы» пренатальды скрининг бағдарламасында жүктіліктің бастапқы сатысында пренатальды диагностиканың сапасының жоғарылау жұмысы жасалынды (Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау министрлігінің бұйрығы № 183 2012 жылы 19 наурыз, Абдрахманов 2012:58).

Пренатальды диагностиканың негізгі жетістіктерінің бірі, жаңа молекулалық-генетикалық технологиялардың кеңінен енгізілуі, анық хромосомалық микроқұрылымын, гендер және олардың өнімдерінің экспрессиясын жоғары дәрежеде анықтап көрсетеді. Бұл мүмкіндіктер, пренатальды диагностиканы әдеуір әсерлі және қауіпсіз етеді, популяцияда табиғи генетикалық ауытқуларды төмендетуге мүмкіндік береді (Shaffer, 2012:307).

Ультрадыбыстық зерттеулер (УДЗ) бойынша жүктіліктің 10-14 апта мерзімінде ұрықтың жаға кеңістігінің қалыңдығы (ЖКҚ), мұрын қуысының ұзындығы, хорион жағдайы; 20-24 апта мерзімінде – туа біткен ақауларды (ТБА) анықтау үшін УДЗ жасалады, ұрықтың хромосомалық аурулардың эхографиялық маркерлері, дамудың бастапқы формасының кедергісі, плацентаның патологиясы, ұрық жанындағы судың аномальды саны және т.б.; 30-34 апта мерзімінде – дамудың соңғы белгілерінің ақаулары анықталады, ұрық жағдайына функциональды баға жасалады. Бұл аталған ақаулардың дамуының белгілері УДЗ маркерлерінің анықтамалары болып келеді (Шубина, 2016:54).

Биохимиялық скрининг жүктіліктің 10-

14 апта мерзімінде белок құрамының деңгейін анықтау үшін жасалады, жүктілікпен байланысқан PAPP-A белоктың және β -АХГ мөлшері анықталады – «қос тест» ретінде есептеледі. 16-22 апта мерзімінде «үштік тест» ретінде – АФП және β -АХГ, БЭ мөлшері анықталады. АФП деңгейінің төмендеуі β -АХГ деңгейінің жоғарлауымен байланысты ұрықта хромосомалық патологияның бар болу ықтималдылығын айтады. Осы екі маркерлердің жоғарылауы ұрықта нерв түтігінің ашық ақау қатері туындайды. АФП жоғарылауы кезінде β -АХГ төмендеуі плацентарлы жетіспеушіліктің дамуы ықтимал. Бұл белоктар дамушы ұрықтың қатынасында ана организмне иммунологиялық реактивті төмендетуді қамтамасыз етеді (Miriam, 2011:136; Subrata, 2011:232).

Биохимиялық скрининг жүргізілетін кезінде барлық маркерлер, ұрықтың құрамында болады және цитотрофобластта өндіріледі, плацентацияның бастапқы сатысында түзілудің өзгеруі қалыптасу процессінің және плацентаның дамуының бұзылыстарына, ауыр жүктіліктің даму мүмкіндігіне және фетоплацентарлы жетіспеушілікке алып келеді (Akolekar, 2009:16; Spencer, 2008:20).

МоМ – ерекше көрсеткіш, коэффициент қызметін атқарады, жүктіліктің нақты апталығы үшін, орташа көрсеткіштен пренатальды скрининг көрсеткіш деңгейінің ауытқуларын көрсетеді. МоМ – қан сарысуының көрсеткіш маңызы, сол жүктілік мерзімі үшін маңызды медиананың бөлінуі. Қалыпты көрсеткіш бірлік жақын болуы керек. Қалыпты МоМ-коэффициент 0,5-2,5 (көп ұрықты жүктілік кезінде 3,5) құрайды. Бұл алынған нәтижеден кейін нақты болады, болашақ ана хромосомалық патология бойынша, қатер тобына жатады немесе жатпайтынын анықтайды (Филатова, 2007:191).

PAPP-A – жүктілікпен байланысқан плазманың протеин-А белогі, жүктілік кезінде плацентаның сыртқы қабатында фибробласт өндіріледі және ана қан сарысуында жоғары молекулалы белокті фракция түрінде анықталады. Төмен деңгейдегі PAPP-A плацентаның ауытқу деңгейімен байланысады, яғни уақытынан бұрын туу, ұрық дамуының ішкітүтікті кідірісі және гестационды гипертония (Brugger-Andersen, 2010:1).

β -АХГ – химиялық құрылысы бойынша гликопротеин болып табылады. β -АХГ деңгейі жүктіліктің 10-11 апта мерзімінде максимум деңгейіне көтеріледі, кейін ақырындап төмендейді. Жүктіліктің II триместрдің ба-

сында гормон секрециясына тәуелсіз плацента өздігінен эстроген және прогестерон өндіреді. β -АХГ деңгейі жоғарылаған сайын, токсикоз, қант диабеті немесе жүктілік мерзімі кәте қойылады (Goetzing, 2009:1, Souka, 2011:202).

АФП жүктілік кезінде 13-20 апта аралығында тапсыру қажет. Қандағы АФП санының мөлшерін медиана көрсетеді. МоМ коэффициенті 0,5-2,5 аралығында қалыпты болады. Егер медиана деңгейі жоғары болса, онда ұрық дамуында ауытқулар пайда болуына түрткі болады (Gonzalez-Bugatto, 2009:271).

Бос эстриол – гормон, фетоплацентарлы кешенде белсенді түрде түзіледі. Ана қан құрамындағы эстриол ұрықтың бүйрекүсті безімен белсенді байланысады, плацентаның сульфатазды белсенділік сирек төмендейді. Қалыпты жүктілік кезінде эстриол өнімі жүктілік мерзімі және ұрықтың өсуімен жоғарылайды (Ощепкова, 2009:5).

Келесі белгілер арқылы жүкті әйелдердің қатер тобы қалыптасады:

- жас факторы – 35-тен жоғары. Адам жасы жоғарылаған сайын, гаметада әртүрлі генетикалық өзгерістер жүреді, ол мейозда хромосоманың ажырамауы және хромосомалық абберацияға алып келеді, осылай ұрықта хромосомалық патологияның даму себептері болып табылады (Михеева, 2014:47, Woolf, 2013:236);

- УДЗ кезінде, УДЗ маркерлері арқылы ұрықта даму ақауларын анықтайды, бір немесе оданда көп маркерлер ұрықта хромосомалық бұзылыстар бар екенін көрсетеді;

- қан сарысуындағы маркер деңгейі құрамының ауытқуы, яғни биохимиялық маркер;

- жүкті әйелдерде анамнез негізінде көптеген туа біткен ақаулары бала туылады, хромосомалық патология және т.б.;

- хромосомалық аномалия немесе гендік мутация отбасылық тасымалдаушымен белгіленеді (Shiefa, 2013:3, Poon, 2009:23).

Бұл жұмыстың мақсаты ұрықтың даму күйін анықтауда жүкті әйелдердің қан сарысуында биохимиялық скрининг жүргізу және хромосомалық бұзылыстары бар ұрықтардың жиілігін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу жұмысы Алматы қалалық адам өрбіту орталығының медико-генетикалық бөлімінде иммуноферменттік талдау зертханасында жасалды. Зерттеу материалы жүкті әйелдердің қан сарысуындағы биохимиялық

маркерлер негізінде, 2015 ж. қаңтар – 2016 ж. желтоқсан айы арасында 1800 үлгі қан сарысуы зерттелді. Қан сарысуы центрифуга жолымен алынды. Қан сарысуы арнайы қондырғыларға құйылып тоңазытқышта сақталады. Сақтау мерзімі 30 тәулік. Маркерлер дәрежесін иммуноферменттік талдау үшін жүктіліктің I (10-14 апталарда) триместрдегі және II (16-20 апталар) триместрдегі әйелдердің қан сарысуы пайдаланды. PAPP-A, β -АХГ, АФП, БЭ құрамын «MultiCalc» компьютерлік бағдарламасын қолдана отырып Финляндия мемлекеті, Perkin Elmer фирмасының «VICTOR D (1420 multilabel counter)» жабдығында анықталады. Victor D – әр түрлі зерттеулерде делфия талдауларды өлшеуге арналған әмбебап құрылғы. Уақытпен шектелген флюориметр ретінде жұмыс істеуімен қатар люминометр және фотометр ретінде де қолдануға болады. Жүктіліктің 10-13 апта аралығында PAPP-A және β -АХГ, АФП және бос эстриол биохимиялық маркерлердің цитогенетикалық зерттеулер арқылы нәтижелер алынды (Breathnach, 2007:110, Kagan, 2008:493).

Лабораторияда зерттеулер жүргізілуі үшін арнайы диагностикалық реагенттер жиынтықтары қолданылды: DELFIA AFP kit, DELFIA Free hCGb kit, DELFIA PAPP-A kit, DELFIA uE3 kit (Perkin Elmer, Финляндия). Стандарттар ретінде <0,1% натрий азиді бар қалыпты адамның қан сарысуы пайдаланады. Стандарттар гравиметриялық әдістері арқылы калибрленген. Қайта есептелген факторы $1 \text{ нмоль/л} = 0,288 \text{ нг/мл}$. Иммунодиагностикалық реагенттер және жабдықтар кешенді жүйесінің бір бөлігі болып табылады.

Ұрықтың метафазалық клеткаларының препараттарын дайындау, оларды бояу жұмыстары жалпыда қолдалынған әдістер бойынша жасалынды (Рубцов, 2005:219)

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

Биохимиялық скринингтің нәтижесі арқылы, сонымен бірге әртүрлі факторлар – ана жасы, жанұя анамнезіндегі туа біткен ақаулардың пайда болуы және т.б. көрсеткіштері бойынша 1800 жүкті әйелдер инвазивті диагностикаға жіберілді. 1240 (68,9%) жүкті әйелдердің ұрықтарына цитогенетикалық зерттеулер жасалынды. 97 ұрықтарда туа біткен ақаулардың болу мүмкіндігі анықталды, жалпы жиілігі 7,8% құрады.

Жұмыс барысында биохимиялық скринингтің нәтижесі бойынша қауіпті топтарға жататын көрсеткіштер қарастырылды. 1-4 кесте-

лерде алынған мәліметтер бойынша I және II триместрлердегі биомаркерлердің көрсеткіштері және ұрықтардың кариотиптері көрсетілді.

Барлық алынған биохимиялық көрсеткіштер иммунноферменттік талдаудың бағдарламасына енгізіліп, МоМ бірлігі ретінде есептелді.

1-кесте – 2015 жыл бойынша I триместрдегі биомаркерлердің көрсеткіштері және ұрықтардың кариотиптері

№	Жүкті әйел аты-жөні	Жасы	РАРР-А, МоМ	β-АХГ, МоМ	Қатер тобы	Жүктілік мерзімі (апта)	Ұрық кариотипі
Қалыпты мөлшері			0,5-2,5	0,5-2,5			
1	Н.К	36	0,39	0,93	Қ, 1:544	12-13	47, ХУ, +21
2	Ж.А	31	0,12	0,08	Қ, 1:194	12-13	47, ХХ, +18
3	А.А	27	0,41	2,44	Ж, 1:95	11-12	Даун с. туылды
4	А.А	26	0,20	1,19	Ж, 1:227	12-13	47, ХУ, +21
5	К.Ш	44	0,18	3,41	Ж, 1:5	12-13	Даун с. туылды
6	К.К	38	0,57	4,14	Ж, 1:5	13-14	ЖТК
7	Ж.М	26	0,16	1,39	Ж, 1:86	12-13	47, ХУ, +18
8	С.Д	24	0,20	0,13	Қ, 1:7	13-14	47, ХХ, +18
9	Б.М	40	0,20	1,45	Ж, 1:5	11-12	47, ХУ, +21
10	И.С	38	0,07	0,04	Ж, 1:46	11-12	47, ХХ, +18
11	Ш.К	34	0,24	0,14	Қ, 1:289	13-14	47, ХХ, +18
12	Б.А	27	0,27	0,92	Қ, 1:74	12-13	47, ХХ, +21
13	С.М	27	0,35	0,06	Қ, 1:1180	10-11	ЖТК
14	Р.А	36	0,10	0,23	Ж, 1:5	12-13	47, ХХ, +18
15	К.А	30	0,81	3,22	Ж, 1:13	12-13	47, ХХУ
16	К.Э	41	0,59	1,44	Ж, 1:49	12-13	47, ХУ, +21
17	Е.Г	27	0,34	1,04	Қ, 1:1234	12-13	ЖТК
18	М.А	36	0,47	1,65	Ж, 1:5	12-13	Даун с. туылды
19	З.А	43	0,92	2,75	Ж, 1:5	12-13	47, ХУ, +21
21	К.Б	37	0,30	0,76	Ж, 1:32	11-12	47, ХУ, +21
22	М.А	27	0,85	0,94	Ж, 1:5	12-13	47, ХХ, +21
23	К.А	40	0,03	0,14	Ж, 1:20	11-12	47, ХХ, +18
24	Т.И	48	0,33	1,14	Ж, 1:5	12-13	47, ХХ, +21
25	И.З	34	0,33	2,59	Ж, 1:24	12-13	47, ХХ, +18
26	Т.А	47	0,13	0,85	Ж, 1:5	12-13	47, ХХ, +18
27	Б.Н	37	0,86	0,96	Қ, 1:268	11-12	47, ХХ, +21
28	С.Л	36	0,30	0,85	Ж, 1:93	12-13	47, ХХ, +13
29	С.А	29	0,41	0,15	Қ, 1:2554	13-14	47, ХХ, +18
30	К.А	33	0,23	2,50	Ж, 1:11	12-13	47, ХХХ
31	М.Г	38	0,44	0,47	Қ, 1:3389	11-12	47, ХХ, +21
32	С.А	29	0,41	0,15	Қ, 1:2254	13-14	47, ХХ, +18
33	Ч.А	26	0,46	2,39	Ж, 1:5	12-13	47, ХУ, +21
34	И.О	30	0,78	2,66	Қ, 1:456	13-14	47, ХУ, +21
35	К.Л	37	0,89	1,41	Ж, 1:69	12-13	47, ХУ, +21
36	Б.А	39	0,54	1,89	Ж, 1:30	11-12	47, ХУ, +21

Ескерту – өте жоғары қатер тобы (Ж) – 1:5 – 1:250; қатер тобы (Қ) – 1:250 – 1:1000; ЖТК – жүйке түтігінің кемістігі.

2-кесте – 2015 жыл бойынша ІІ триместрдегі биомаркерлердің көрсеткіштері және ұрықтардың кариотиптері

№	Жүкті әйел аты-жөні	Жасы	β-АХГ, МоМ	АФП, МоМ	БЭ, МоМ	Қатер тобы	Жүктілік мерзімі (апта)	Ұрық кариотипі
Қалыпты мөлшері			0,5-2,5	0,5-2,5	0,5-2,5			
1	Б.М	33	0,43	1,51	0,62	Қ, 1:549	17-18	45, X
2	М. К	40	1,30	1,01	1,05	Қ, 1:494	16-17	45, X
3	Н. Ж	35	4,18	0,68	1,14	Ж, 1:42	17-18	47, ХУ, +21
4	А. Д	35	0,92	0,55	0,64	Қ, 1:358	17-18	Даун с. туылды
5	Б. Б	24	0,26	0,62	0,62	Қ, 1:425	17-18	ЖТК
6	Х. А	21	0,50	3,29	0,78	Ж, ЖТК	18-19	ЖТК
7	К. З	36	3,94	0,84	1,06	Ж, 1:53	20-21	ЖТК
8	К. Э	41	1,44	0,76	0,83	Ж, 1:49	20-21	47, ХУ, +21
9	Ф. А	36	1,62	0,63	0,76	Ж, 1:206	20-21	Даун с. туылды
10	Ш. Г	24	1,24	4,04	0,61	Ж, ЖТК	18-19	ЖТК
11	Т. Р	28	3,30	6,41	0,44	Ж, ЖТК	18-19	ЖТК
12	М. Г	29	0,5	8,98	2,44	Ж, ЖТК	20-21	ЖТК
13	Ж. Г	42	1,54	1,02	0,82	Ж, 1:125	18-19	47, ХУ, +21
14	Е.А	36	1,77	0,71	0,93	Қ, 1:274	16-17	Даун с. туылды
15	А. А	25	12,99	0,57	0,77	Ж, 1:30	19-20	47, ХУ, +21
16	К. Г	27	2,54	0,71	1,46	Қ, 1:425	17-18	Даун с. туылды

Ескерту – өте жоғары қатер тобы (Ж) – 1:5 – 1:250; қатер тобы (Қ) – 1:250 – 1:1000; ЖТК – жүйке түтігінің кемістігі.

3-кесте – 2016 жыл бойынша І триместрдегі биомаркерлердің көрсеткіштері және ұрықтардың кариотиптері

№	Жүкті әйел аты-жөні	Жасы	PAPP-A, МоМ	β-АХГ, МоМ	Қатер тобы	Жүктілік мерзімі (апта)	Ұрық кариотипі
Қалыпты мөлшері			0,5-2,5	0,5-2,5			
1	Я. Г	26	0,04	0,29	Қ, 1:364	13-14	47, ХХУ
2	Ц. Л	42	0,24	1,3	Ж, 1:5	12-13	47, ХХ, +21
3	И. А	32	0,22	3,41	Ж, 1:5	13-14	47, ХХ, +21
4	Д. З	41	0,46	3,09	Ж, 1:5	12-13	47, ХХ, +21
5	Н. Г	44	0,88	2,39	Ж, 1:79	12-13	47, ХУ, +21
6	С. З	28	0,13	0,14	Ж, 1:62	13-14	47, ХХ, +18
7	Э. А	30	0,4	1,74	Қ, 1:323	12-13	Даун с. туылды
8	П. Л	40	0,48	1,55	Ж, 1:5	13-14	47, ХХ, +18
9	М. Д	27	1,52	3,27	Ж, 1:39	12-13	47, ХУ, +21
10	К. А	29	0,25	1,47	Ж, 1:5	11-12	47, ХУ, +21
11	Б. С	39	0,38	1,62	Ж, 1:112	12-13	47, ХУ, +21
12	М. Э	41	0,81	5,62	Ж, 1:5	13-14	47, ХУ, +21
13	Б.Г	26	0,62	3,01	Қ, 1:410	13-14	47, ХХ, +21
15	К. Т	40	1,14	2,29	Қ, 1:5	12-13	47, ХУ, +21
16	Д. Д	30	0,44	1,52	Қ, 1:392	12-13	47, ХУ, +21
17	К. С	31	0,78	2,38	Қ, 1:892	12-13	Даун с. туылды
18	А. Н	24	0,52	2,27	Қ, 1:602	13-14	47, ХХУ

№	Жүкті әйел аты-жөні	Жасы	РАРР-А, МоМ	β-АХГ, МоМ	Қатер тобы	Жүктілік мерзімі (апта)	Ұрық кариотипі
19	М. Г	37	0,6	1,93	Ж, 1:6	12-13	47, XX, +21
20	Б. Ж	44	0,43	1,18	Ж, 1:47	13-14	47, XX, +21
21	А. А	40	0,99	2,38	Ж, 1:8	12-13	47, XX, +21
22	У. Р	29	0,49	1,4	Ж, 1:5	12-13	47, XX, +21
23	Х. Т	29	0,27	2,56	Ж, 1:6	12-13	47, XX, +21
24	И. Д	44	0,13	0,09	Ж, 1:9	13-14	47, XX, +18
25	А. Р	28	0,55	2,19	Ж, 1:9	11-12	47, ХУ, +21
26	М. Р	32	0,38	1,34	Қ, 1:73	13-14	47, ХУ, +21
27	К. В	28	0,52	1,88	Қ, 1:369	13-14	47, XX, +21
28	И. А	37	0,14	1,17	Ж, 1:10	13-14	47, XX, +21
29	А. Г	26	0,31	1,32	Ж, 1:70	12-13	47, XX, +21
30	А. А	22	0,67	1,49	Ж, 1:229	13-14	47, XX, +21
31	Е. А	24	0,51	1,59	Ж, 1:9	11-12	45, X
32	М. А	32	0,91	2,37	Қ, 1:272	12-13	ЖТК

Ескерту – өте жоғары қатер тобы (Ж) – 1:5 – 1:250; қатер тобы (Қ) – 1:250 – 1:1000; ЖТК – жүйке түтігінің кемістігі.

4-кесте – 2016 жыл бойынша ІІ триместрдегі биомаркерлердің көрсеткіштері және ұрықтардың кариотиптері

№	Жүкті әйел аты-жөні	Жасы	β-АХГ, МоМ	АФП, МоМ	БЭ, МоМ	Қатер тобы	Жүктілік мерзімі (апта)	Ұрық кариотипі
Қалыпты мөлшері			0,5-2,5	0,5-2,5	0,5-2,5			
1	Р. Б	25	2,37	3,19		Ж, ЖТК	18-19	ЖТК
2	К. М	31	3,94	0,42	0,58	Ж, 1:12	19-20	47, ХУ, +21
3	Ж. Р	32	0,87	0,74	0,31	Ж, 1:42	16-17	47, ХУ, +21
4	Ж. А	24	0,47	3,05	1,06	Ж, ЖТК	18-19	ЖТК
5	А. Б	31	0,11	0,57	0,35	Ж, 1:7	18-19	47, ХУ, +18
6	П. Н	40	2,46	0,79	05	Ж, 1:5	17-18	47, ХУ, +21
7	Д. А	27	2,81	1,14	0,69	Қ, 1:463	20-21	47, XX, +21
8	М. Н	35	1,73	0,47		Қ, 1:1691	19-20	47, ХУ, +21
9	М. М	26	2,17	1,38		Ж, 1:206	20-21	Даун с. туылды
10	С. А	40	0,75	0,70	0,38	Ж, 1:181	18-19	47, ХУ, +21
11	Х. А	23	2,4	0,43	0,66	Ж, 1:34	19-20	47, ХУ, +21
12	Ж. Р	40	1,45	0,71		Ж, 1:97	20-21	ЖТК
13	А. Г	35	2,47	0,42		Ж, 1:22	17-18	47, ХУ, +21

Ескерту – өте жоғары қатер тобы (Ж) – 1:5 – 1:250; қатер тобы (Қ) – 1:250 – 1:1000; ЖТК – жүйке түтігінің кемістігі.

1-4 кестелердің көрсеткіштері бойынша РАРР-А және АХГ биомаркер көрсеткіштері бойынша І триместрде 68 жүкті әйелдердің және ІІ триместрде АХГ, АФП және БЭ биомаркер көрсеткіштері бойынша 29 жүкті әйелдердің

ұрықтарында туа біткен және кариотиптердің бұзылыстары анықталды. І триместрде, ІІ триместрмен салыстырғанда, қауіптілік жағдайдың 2,3 есе артуы байқалды. Биохимиялық скринингтің көрсеткіштері бойынша өте жоғары қатер тобы-

на жатқызылған жүкті әйелдердің саны 67 және қатер тобындағылардың саны 30 болды, 69,1% және 30,9%, сәйкес, құрады.

Сонымен бірге зерттеуден өткен жүкті әйелдер ішінде 6 (6,2%) жағдайда, қатер тобына жатқызылатын биохимиялық скринингтің көрсеткіші 1:1000 қауіптілігінен төмен болғанымен, 2 жүйке түтігінің кемістігі, 2 Даун синдромы және 2 Эдвардс синдромы кариотиптері бар ұрықтар айқындалды. Бұл жағдайлар пренатальды скрининг барысында жүкті әйелдің қан сарысуындағы биомаркерлердің көрсеткіштерімен бірге, қосымша жас фактордың, УДЗ көрсеткішімен есепке алып отыру керектігін байқатады.

2015 жылдағы қауіпті топтағы жүкті әйелдердің ұрығындағы хромосомалық бұзылыстардың жиілігі 5-кестеде көрсетілді.

5-кестеде әйелдердің жүктілік мерзіміне қатысты, I және II триместрлер бойынша, ұрықтың хромосомалық бұзылыстарының жиілігі көрсетілді. PAPP-A, β -АХГ, АФП және БЭ биомаркерлері бойынша 607 инвазивті диагностиканың ішінде 43 ұрықтың биопсиялық материалында хромосомалық бұзылыстар анықталды, ол 7,1% құрады. Олардың ішінде 13 хромосоманың трисомиясы 1 (2,3%), 18 хромосоманың трисомиясы 11 (25,6%), 21 хромосоманың трисомиясы 27 (62,8%), жыныс Х-хромосоманың моносомиясы 2 (4,6%), жыныс Х-хромосоманың полисомиясы 2 (4,6%) анықталды. Сонымен бірге жүйке түтігінің кемістігі (ЖТК) 9 ұрықта (20,9%) кездесті.

2016 жылдағы қауіпті топтағы жүкті әйелдердің ұрығындағы хромосомалық бұзылыстардың жиілігі 6-кестеде көрсетілді.

5-кесте – 2015 жыл бойынша қауіпті топтардағы ұрықтың хромосомалық бұзылыстарының жиілігі

Триместр	Саны	13 хромосоманың трисомиясы		18 хромосоманың трисомиясы		21 хромосоманың трисомиясы		Х-хромосоманың моносомиясы		Х-хромосоманың полисомиясы	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	32	1	3,1	11	34,4	18	56,3	-	-	2	6,2
II	11	-	-	-	-	9	81,8	2	18,2	-	-
Барлығы	43	1	2,3	11	25,6	27	62,8	2	4,6	2	4,6

6-кесте – 2016 жыл бойынша қауіпті топтардағы ұрықтың хромосомалық бұзылыстарының жиілігі

Триместр	Саны	13 хромосоманың трисомиясы		18 хромосоманың трисомиясы		21 хромосоманың трисомиясы		Х-хромосоманың моносомиясы		Х-хромосоманың полисомиясы		Полипloidия	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	31	-	-	3	9,7	25	80,6	1	3,2	1	3,2	1	3,2
II	10	-	-	1	10,0	9	90,0	-	-	-	-	-	-
Барлығы	41	-	-	4	9,8	34	82,9	1	2,4	1	2,4	1	2,4

6-кестеде I және II триместрлер бойынша, ұрықтың сандық хромосомалық бұзылыстарының жиілігі көрсетілді. Биохимиялық маркерлердің мөлшері бойынша 633 инвазивті диагностиканың ішінде 41 ұрықтың биопсиялық материалында хромосомалық бұзылыстар анықталды, ол 6,5% құрады. Олардың ішінде 13 хромосоманың трисомиясы кездескен жоқ, 18 хромосоманың трисомиясы 4 (9,8%), 21 хромосоманың трисомиясы

34 (82,9%), жыныс Х-хромосоманың моносомиясы 1 (2,4%), жыныс Х-хромосоманың полисомиясы 1 (2,4%) және триплоидия (69,XXY) 1 (2,4%) анықталды. Жүйке түтігінің кемістігі (ЖТК) 4 ұрықта (9,8%) кездесті.

Зерттеу барысында ұрықтың хромосомалық жиынтығында сандық және құрылымдық бұзылыстардың пайда болуына жүкті әйелдің жас факторының үлесі қарастырылды (7-кесте).

7-кесте – 2015-2016 жылдары бойынша қауіпті топтағы жүкті әйелдердің жас факторының үлесі

Жүкті әйелдің жасы	2015 жыл		2016 жыл		Барлығы	
	саны, n	жиілігі, %	саны, n	жиілігі, %	саны, n	жиілігі, %
20-25	5	9,6	7	15,5	12	12,4
26-30	15	28,8	14	31,1	29	29,9
31-35	7	13,5	9	20,0	16	16,5
36-40	18	34,6	9	20,0	27	27,8
41-45	5	9,6	6	13,3	11	11,3
46-50	2	3,9	-	-	2	2,1
Барлығы	52		45		97	

Әдебиет мәліметтері бойынша ұрықтың хромосомалық бұзылыстарының кездесу жиілігі жүкті әйелдің жасына тәуелді екені белгілі. Әйел адамның жасы жоғарлаған сайын ұрығында хромосомалардың, әсіресе 35 жастан кейін 21 хромосоманың, сандық бұзылыстары өте жиі кездеседі. 7-кесте бойынша 2015 жылы 36 жасқа дейінгі 27 жүкті әйелдердің ұрығында хромосомалық бұзылыстардың кездесу жиілігі 51,9% құрады. Ал 36 жастан жоғары 25 жүкті әйелдердің ұрығында хромосомалық бұзылыстардың кездесу жиілігі 48,1% құрады, яғни ұрығында хромосомалық бұзылыстары бар жасы 36 жастан кіші жүкті әйелдердің кездесу жиілігі, жасы 35-тен жоғарылармен

салыстырғанда, 1,1 есе артты. 2016 жылы 36 жастан дейінгі 30 жүкті әйелдердің ұрығында хромосомалық бұзылыстардың кездесу жиілігі 66,6% құрады. Ал 36 жастан жоғары 15 жүкті әйелдердің ұрығында хромосомалық бұзылыстардың кездесу жиілігі 33,3% құрады, яғни ананың жасы 35-тен кіші жағдайында, жасы 35-тен жоғарылармен салыстырғанда, 2,0 есе арты. Сонымен, қазіргі кезде ұрықтың хромосомалық жиынтығындағы бұзылыстардың жиілігі жас аналарда, жасы үлкен аналармен салыстырғанда, жоғары болып келеді.

8-кестеде ұрықтағы хромосома бұзылыстардың сандық және құрылымдық өзгерістердің жиілігі көрсетілді.

8-кесте – Ұрық кариотипіндегі бұзылыстардың жиілігі

№№	Хромосомалық бұзылыстар	Кариотип	2015 жыл		2016 жыл	
			саны, n	жиілігі, %	саны, n	жиілігі, %
1	21 хромосоманың толық трисомиясы және транслокациялық формалары	47,XY,+21	19	44,2	16	39,0
		47,XX,+21	8	18,6	14	34,1
		47,XX,+21/46,XX	-	-	1	2,4
		47,XX,+21, t(14;21)	-	-	1	2,4
		46,XX,+21, t(14;21)	-	-	1	2,4
2	13 хромосоманың трисомиясы	47,XY,+13	1	2,3	-	-
3	18 хромосоманың трисомиясы	47,XY,+18	2	4,7	1	2,4
		47,XX,+18	9	20,9	3	7,3
4	X-хромосомасының моносомиясы	45, XO	1	2,3	1	2,4
		46,XX/45,XO	1	2,3		
5	X-хромосомасының полисомиясы	47,XXY	1	2,3	1	2,4
		47,XXX	1	2,3	-	-
6	Полиплоидия	69,XXY	-	-	1	2,4
7	Барлығы		43	100	41	100

8-кесте бойынша, жалпы екі жылдың ішінде 84 хромосомалық бұзылыстар ішінде 81 (96,4%) сандық бұзылыстар жағдайы болды, ал 3 (3,6%) жағдайда құрылымдық бұзылыс – 21 хромосоманың транслокациялық түрі кездесті. Жыныс хромосомаларының бұзылыстары 6 жағдайда байқалды, жиілігі 7,1% құрады. Хромосомалық бұзылыстардың ішінде 21 хромосоманың бұзылыстары 72,6% құрады. 18 хромосоманың трисомиясы 17,9% құрады. Сонымен, адам популяциясында хромосомалық аурулардың жиілігін төмендету барысында пренатальды диагностика саласында қолданатын әдістер, биохимиялық скрининг және цитогенетикалық зерттеулер, практикалық медицинада өте маңызды рөл атқарады.

Қорытынды

Қазіргі уақытта биология мен медицина саласында, заманауи медициналық генетика жетістіктерінің негізінде, тез және табысты дамып келе жатқан жаңа ғылыми-практикалық бағыттың бірі – тұқымқуалаушылық аурулардың пренатальды диагностикасы. Ол баланың саулығын алдын ала жатыр ішінде даму барысында анықтауға мүмкіндік береді. Бұл өзекті мәселе болып саналады. Себебі, ұрықтың туа біткен ақаулары және тұқымқуалаушылық аурулардың пайда болу жиілігі елімізде, Қазақстанда, азаймай

отыр. Адам популяциясында тұқымқуалаушылық аурулардың, әсіресе, хромосомалық аурулардың жиілігін төмендетуге және болдырмауға, пренатальды диагностиканың үлесі өте зор.

Сонымен, жұмыс барысында 2015 және 2016 жылдар аралығында 1800 биохимиялық скринингтен өткен 1240 жүкті әйелдер инвазивті диагностикаға жіберілді. Олардың ішінде 97 (7,8%) жүкті әйелдер ұрығында туа біткен ақаулардың бар болуы диагностикаланған. 84 (6,8%) ұрықтардың кариотиптерінде хромосомалық бұзылыстар анықталды, яғни биохимиялық скринингтің ақпараттылығы 86,6% құрады. Хромосомалық бұзылыстар ішінде 81 (96,4%) сандық бұзылыстар жағдайы, ал 3 (3,6%) жағдайда хромосоманың құрылымдық бұзылысы байқалды. Жыныс хромосомаларының бұзылыстары 6 (7,1%) жағдайда кездесті. 1 (0,1%) жағдайда триплоидия (69,XXY) анықталды. Ең көп бұзылыстар жиілігі 21 хромосома бойынша 61 ұрықта анықталды – 72,6% құрады. Жүйке түтігінің кемістігі 13 ұрықта (1,0%) кездесті. Сонымен бірге, алынған нәтижелер жасы кіші (35-тен төмен) жүкті әйелдерде жасы үлкендермен (35-тен жоғары) салыстырғанда 2015 жылы хромосомалық бұзылыстардың жиілігі 1,1 және 2016 жылы – 2,0 есе, артуын көрсетті, яғни жас аналардың ұрықтарында хромосомалық бұзылыстар қауіптілігінің жоғарлауын байқатады.

Әдебиеттер

- 1 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 марта 2012 года № 183 «Об утверждении «Дорожной карты» по организации пренатального скрининга в Республике Казахстан» http://continent-online.com/Document/?doc_id=31214706
- 2 Абдрахманов А.Б. Оценка экономических потерь в результате преждевременной смертности трудоспособного населения в Республике Казахстан//Денсаулықсақтауды дамыту журналы. Астана. – 2012. – Т.2, №63. – С.58-66.
- 3 Shaffer I.G., Van D.V. New technologies for assessment of chromosomes in prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis*. – 2012. – Т.3, №32. – P. 307-309.
- 4 Шубина К.А., Шумкова П.В. Пренатальная диагностика / Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т.3, №14. – С. 54-59.
- 5 Miriam S., Joyce E., Maurice J. *Prenatal Diagnosis: Cases & Clinical Challenges*: Wiley-Blackwell. –2011. – Т5. – №1. – P. 136.
- 6 Subrata D. *Prenatal diagnosis and screening for Down syndrome*: Published by InTech.–2011. –Т2, №1. – P. 232.
- 7 Akolekar R., Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaides K.H. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia // *Prenatal Diagnosis*. – 2009. – Vol. 29. – №15. –P. 16-24.
- 8 Spencer K. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 20-36.
- 9 Филатова А.Е., Игнатьева А.Е. Методы проведения биохимического скрининга в пренатальной диагностике// Вестник Национального технического университета. Харьковский политехнический институт. Серия: Информатика и моделирование. – 2007. – Т1, №19. – С. 191-194.
- 10 Brugger-Andersen T. The activity of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as expressed by immunohistochemistry in atherothrombotic plaques obtained by aspiration thrombectomy in patients presenting with a ST-elevation myocardial infarction: a brief communication,– 2010. – №8.– P.1-5.
- 11 Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –2009.–Vol. 201, №4.– P. 1-6

- 12 Souka A.P. A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history // *Prenatal Diagnosis*. – 2011. – Vol. 31. – P. 202-206.
- 13 Gonzalez-Bugatto F., Foncubierta E., Bailen M.L. Maternal and fetal serum transformed alpha-fetoprotein levels in normal pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2009. – Vol.35, № 2. – P. 271-276.
- 14 Ощепкова О.М., Семинский И.Ж. Профилактика наследственной патологии: пренатальная диагностика. Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 5-10.
- 15 Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Здоровье детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // *Практическая медицина*. – 2014. – Т. 85. №9. – С. 47-51.
- 16 Woolf A.S., Stuart H.M., Newman W.G. Genetics of human congenital urinary bladder disease // *J. Pediat. Nephrol.* – 2013. – Vol. 2, №13. – P. 236-238.
- 17 Shiefa S. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome // *Biochem.* – 2013. – Vol. 28, №1. – P. 3-12.
- 18 Poon L.C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 23-33.
- 19 Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. First and second trimester screening // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – №8. – P.110-651.
- 20 Kagan K.O., Wright D., Spencer K. First trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – №31. – P. 493-502.
- 21 Рубцов Н.Б., Карамышева Т.В., Гайнер Т.А. Современные методы молекулярно-цитогенетического анализа и диагностика хромосомной патологии. Геномика медицины. – М.: Академ книга. – 2005. – С. 219-244.

References

- 1 Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan (2012) №183 «Ob utverzhdenii «Dorozhnoy karty» po organizatsii prenatalnogo skrininga v Respublike Kazakhstan» [Order of the Minister of health of the Republic of Kazakhstan dated 19 March 2012 No. 183 “On approval of the Road map on the organization of prenatal screening in the Republic of Kazakhstan”] http://continent-online.com/Document/?doc_id=31214706
- 2 Abdrakhmanov A.B. (2012) Otsenka ekonomicheskikh poter v rezultate prezhdevremennoy smertnosti trudosposobnogo naseleniya v Respublike Kazakhstan [Estimation of economic losses due to premature mortality of able-bodied population in the Republic of Kazakhstan]. *Densaulyksaktaudydamytuzhurnaly. Astana*, vol.2, no 63, pp. 58-66.
- 3 Schaeffer I.G., Van D.V. (2012) New technologies for assessment of chromosomes in prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis*, vol.3, no 32, pp. 307-309.
- 4 Shubina K.A., Shumkova P.V. (2016) Prenatalnaya diagnostika [Prenatal diagnosis]. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*, vol.3, no 14, pp. 54-59.
- 5 Miriam S., Joyce E., Maurice J. (2011) *Prenatal Diagnosis. Cases And Clinical Challenges* Wiley-Blackwell, vol.5, no 1, pp. 136.
- 6 Subrata D. (2011) *Prenatal diagnosis and screening for down syndrome*: Published by InTech, vol.2, no 1, pp. 232.
- 7 Akolekar R., Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaidis K.H (2009) Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia // *Prenatal Diagnosis*, vol.29, no 15, pp. 16-24.
- 8 Spencer K. (2008) First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* vol.31, pp. 20-36.
- 9 Filatova A.E., Ignatiev A.E. (2007) Metody provedeniya biokhimicheskogo skrininga v prenatalnoy diagnostike [Methods of biochemical screening in prenatal diagnosis]. *Vestnik Natsionalnogo tekhnicheskogo universiteta Kharkovskiy politekhnicheskii institut. Seriya: Informatika i modelirovaniye*, vol.1, no 19, pp. 191-194.
- 10 Brugger-Andersen T. (2010) The activity of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as expressed by immunohistochemistry in atherothrombotic plaques obtained by aspiration thrombectomy in patients presenting with a ST-elevation myocardial infarction: a brief communication. *Prenatal Diagnosis*, vol.8, pp. 1-5.
- 11 Goetzinger K.R, Singla A., Gerkowicz S. (2009) The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* vol.201, no 4, pp. 1-6.
- 12 Souka A.P. (2011) A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first trimester measurement of cervical length and maternal history // *Prenatal diagnosis*, vol.31, pp. 202-206.
- 13 Gonzalez-Bugatto F., Foncubierta E., Bailen M.L. (2009) Maternal and fetal serum transformed alpha-fetoprotein levels in normal pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* vol.35, no 2, pp. 271-276.
- 14 Oshchepkova O.M., Seminsky I.J. (2009) Profilaktika nasledstvennoy patologii: prenatalnaya diagnostika [Prevention of hereditary pathology: prenatal diagnosis]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, no 3, pp. 5-10.
- 15 Mikheeva E.M., Penkin N.I. (2014) Zdorovyedetei. rozhdennykh s ispolzovaniyem v spomogatelnykh reproductivnykh tekhnologiy [Health of children born using assisted reproductive technologies]. *Prakticheskayameditsina*, vol.85, no 9, pp. 47-51.
- 16 Woolf A.S., Stuart H.M., Newman W.G. (2013) Genetics of human congenital urinary bladder disease // *J. Pediat. Nephrol.* vol.2, no 13, pp. 236-238.
- 17 Shiefa S. (2013) First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome // *Biochem.* vol.28, no 1, pp. 3-12.

- 18 Poon L.C.(2009) First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-Aand pre-eclampsia // Ultrasound Obstet. Gynecol, vol.33, no 1, pp. 23-33.
- 19 Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. (2007) First and secondtrimester screening // Obstet. Gynecol,no 8, pp. 110-651.
- 20 Kagan K.O., Wright D., Spencer K. (2008) Firsttrimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancycharacteristics //Ultrasound Obstet.Gynecol,no 31, pp. 493-502.
- 21 Rubtsov N.B., Karamysheva T.V., Gayner T.A. (2005) Sovremennyye metodyi molekulyarno-tsitogeneticheskogo analiza i diagnostika hromosomnoy patologii [Modern methods of molecular cytogenetic analysis and diagnosis of chromosomal pathology] Genomika meditsine. – Moscow: Academic book, pp. 219-244.