

6. ДНК-діагностика найбільш поширених в Україні спадкових захворювань моногенної природи // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - №1. - С. 3-6.
7. Синдром Дауна: діагностика, опіка, запобігання. Під ред. Євтушок Л.С. – Луцьк: Вісник, 2003. – 153 с.
8. Синдром Дауна. Медико-генетическое и социально-психологический портрет. Под ред. Барашнева Ю.И. – М.: «Триада-Х», 2007. – 280 с.
9. Случай деления длинного плеча хромосомы 18 у ребенка 2 мес. - Педиатрия. – 2006. - №3. –С. 12.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Тема №2 Загальна характеристика хромосомних хвороб. Клініка та діагностика основних форм хромосомних хвороб.

I Актуальність теми:

Медична генетика вивчає взаємодію спадкових та середовищних чинників у формуванні як нормальних, так і патологічних ознак, конкретні механізми реалізації спадкової конституції людини. Згідно з положенням сучасної медицини, будь-яка патологія людини в більшій чи меншій мірі пов'язана із спадковістю. Цілком очевидно, що без розуміння ролі генетичних факторів в етіології й патогенезі захворювань не можна проводити ефективне лікування не тільки вродженої та спадкової патології, але й широкого кола захворювань із спадковою схильністю, питома вага яких в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації населення постійно збільшується.

Метою вивчення теми є необхідність отримання базових знань, без яких сьогодні неможливо зрозуміти складний механізм формування генетичних аномалій та їх роль у розвитку хромосомної патології.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати етіологію й цитогенетику хромосомних хвороб.
2. Знати патогенез хромосомних хвороб.
3. Знати типи порушень в хромосомному наборі: структурні, числові.
4. Тракувати каріограми в нормі та при патології.
5. Знати характеристики хромосомних хвороб та особливості клінічних проявів окремих хромосомних синдромів.
6. Розпізнати загальні прояви хромосомної патології, діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу хворого, визначити необхідність додаткового обстеження, включаючи специфічні генетичні методи.
7. Засвоїти зміст, поняття, ефекти хромосомного і геномного імпринтингу. Тракувати поняття «Однобатьківська дисомія» та «Хромосомний поліморфізм».
8. Пояснювати генетичну гетерогенність клінічно подібних форм захворювань.

9. Вміти на основі отриманих знань та навичок провести медико-генетичне обстеження хворого з хромосомною патологією, призначити необхідне обстеження, вміти інтерпретувати їх дані, провести диференційний діагноз в межах суміжних нозологій та вибрати тактику ведення пацієнтів з хромосомними захворюваннями.
10. Проводити профілактичні заходи, спрямовані на запобігання виникнення спадкової та вродженої патології, та зниження частоти найбільш поширених захворювань мультифакторіальної природи.
11. Самостійно опрацювати і підготувати виступ до 5 хвилин за темою заняття. За можливості - продемонструвати на прикладі клінічного випадку.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Розвинути уявлення про генетичні механізми розвитку хромосомної патології та на матеріалі теми розвинути почуття відповідальності за своєчасність і правильність професійних дій. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики щодо своєчасного встановлення попереднього та верифікації діагнозу, визначення тактики обстеження та ведення хворих при найбільш поширених хромосомних захворювань.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліни</i>	Знати	Вміти
14. Анатомія 15. Нормальна фізіологія 16. Гістологія 17. Патофізіологія 18. Загальної гігієни та екології людини 19. Пропедевтика дитячих хвороб	Знати анатомічні особливості плода та дітей раннього віку Знати генетичні аспекти росту і розвитку плода, особливості ембріонального і фетального періодів внутрішньоутробного розвитку. Фізіологічні особливості дитячого організму. Знати закони Менделя. Спадкові форми патології. Стигми дизембріогенезу. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі. Класифікація хромосомних хвороб. Екзогенні чинники та їх роль у	Вміти використовувати отримані знання для розуміння генетичних механізмів підтримання гомеостазу. Пояснювати узгодженість характеру порушень з етапами онтогенезу (гамето-, ембріо-, фетопатія.)

	<p>виникненні мутацій при хромосомній патології.</p> <p>Розпізнавати загальні прояви спадкової патології, діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти.</p> <p>Зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, проаналізувати ознаки хвороби в сім'ї.</p> <p>Виявляти особливості клінічних проявів хромосомних хвороб.</p> <p>Формулювати діагноз згідно класифікації.</p> <p>Виявляти стигми дизембріогенезу та симптоми хромосомної патології при обстеженні.</p>	
--	---	--

V. Зміст теми заняття

ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ ЛЮДИНИ

Хромосомні хвороби – це велика група вроджених спадкових захворювань, обумовлених геномними мутаціями або структурними змінами окремих хромосом, що клінічно характеризуються множинними (численними) вродженими вадами розвитку (ВВР) різного ступеню вираженості.

Загальна частота хромосомних хвороб серед новонароджених становить 0,6 - 1,0 %. В структурі множинних вад розвитку хромосомна патологія складає приблизно 30 % від загального числа усіх вад розвитку у новонароджених.

Хромосомні порушення у дітей, які народились з тими чи іншими вадами розвитку, вцілому реєструються у 10 % випадків, а серед тих, хто має множинні вади - до 50 %. Серед дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР), народжених раніше строку, частота хромосомної патології сягає 18 %, а за наявності комплексних вад - більше 45 %. У 15 % пацієнтів з недиференційованими формами розумової відсталості, вадами та мікроаномаліями розвитку також реєструються хромосомні аномалії.

Крім того, за результатами проведених досліджень хромосомними аномаліями обумовлено приблизно 45 % усіх випадків спонтанних абортів та близько 6-7 % мертвонароджень. Найбільша частота хромосомної патології зафіксована в матеріалі ранніх

спонтанних абортусів, а близько 30 % усіх запліднених яйцеклітин гине в передімплантаційному періоді (перші 10 днів) через наявність хромосомних аномалій. Таким чином, більшість хромосомних порушень у людини несумісні навіть з ранніми етапами ембріогенезу.

Натепер у людини відомо більше 700 хвороб, що пов'язані зі зміною кількості чи структури хромосом. Приблизно в 25 % реєструються аутосомні трисомії, 46 % — патологія статевих хромосом. Структурні хромосомні перебудови, серед яких частіше зустрічаються транслокації та делеції, варіюють в межах 10 %.

Причини виникнення хромосомної патології

Хромосомні хвороби формуються внаслідок ушкодження геному, що виникає при дозріванні гамет, в процесі запліднення та на ранніх стадіях дроблення зиготи.

Етіологічними факторами хромосомної патології є геномні та хромосомні мутації, що виникають в статевих клітинах одного з батьків. Проте у спадок декільком поколінням передається не більше 3- 5 % з них.

Мутації (лат. mutatio — зміна) — це стійкі (такі, що можуть бути успадковані) порушення структури спадкового матеріалу на різних рівнях його організації, що виникають під впливом ендогенних та екзогенних факторів, та призводять до змін тих чи інших ознак організму.

Процес виникнення мутацій отримав назву мутагенезу. Розрізняють **спонтанні та індуковані мутації**.

Спонтанні мутації виникають самовільно протягом життя. За нормальних умов довкілля у клітинах щохвилини спонтанно виникає близько 130 ушкоджень ДНК, переважна більшість яких репарується протягом декількох хвилин.

Індуковані мутації – це зміни геному, що виникають під впливом несприятливих чинників довкілля або в умовах експерименту.

Такі чинники називають мутагенними. До них відносяться:

- хімічні мутагени (окислювачі, пестициди, деякі харчові добавки, розчинники і т.інш.)
- фізичні мутагени (іонізуюче, ультрафіолетове випромінювання, занадто висока або низька температура та інш.)
- біологічні мутагени (ретровіруси, ретротранспозони, продукти обміну речовин)

Мутації з'являються переважно за реплікації ДНК, порушень процесів її репарації та генетичної рекомбінації.

Вирізняють:

- геномні мутації (кратні зміни числа хромосом),
- хромосомні мутації або хромосомні аберації (структурні та чисельні зміни хромосом)

- генні мутації (зміни молекулярної структури генів)

Геномні мутації

Геномні мутації пов'язані зі зміною кількості хромосом та виникають внаслідок порушень нормального перебігу процесів мітозу та мейозу.

У людини визначені **поліплоїдії** (три- і тетраплоїдія) та **анеуплоїдія**.

Поліплоїдія — збільшення числа хромосом, кратне гаплоїдному ($3n$, $4n$, $5n$ і т.д.). Вважається, що виникають внаслідок подвійного запліднення ті відсутності першого мейотичного поділу. Ембріони людини з подібними аномаліями не життєздатні.

Анеуплоїдія (гетероплоїдія) — не кратне гаплоїдному зменшення або збільшення числа хромосом в диплоїдному наборі ($2n+1$, $2n-1$ і т.д.). Найвірогіднішою причиною цієї аномалії може бути нерозходження в процесі мейозу будь якої пари гомологічних хромосом у одного з батьків. Як наслідок, одна з гамет буде містити на одну хромосому більше, друга — менше. За запліднення злиття таких аномальних гамет з нормальною призводить до формування зиготи зі зміненим числом хромосом у порівнянні з диплоїдним набором, характерним для даного виду: нулесомія ($2n - 2$), моносомія ($2n - 1$), трисомія ($2n + 1$), тетрасомія ($2n + 2$) і т.інш.

Зазвичай у людини спостерігається зменшення (моносомія) або збільшення (трисомія) на одну, дуже рідко - на дві та більше хромосоми. При цьому з усіх варіантів анеуплоїдій зустрічаються тільки трисомії аутосом, полісомії за статевими хромосомами (три-, тетра- й пентасомії), а з моносомій реєструється тільки моносомія хромосоми X, за якої формується синдром Шерешевського-Тернера ($45, X0$).

Трисомія — наявність трьох гомологічних хромосом у каріотипі. Наприклад, трисомія 21 за синдрому Дауна, трисомія 18 за синдрому Едвардса, при формуванні синдрому Патау визначається трисомія хромосоми 13.

Моносомія — наявність тільки однієї з двох гомологічних хромосом. За моносомії аутосом нормальний розвиток ембріона неможливий.

Хромосомні мутації

Хромосомні мутації - це зміни структури хромосом. Перебудови в межах однієї хромосоми — внутрішньохромосомні мутації (делеції, інверсії, дуплікації, інсерції), при залученні двох і більше хромосом — міжхромосомні мутації (транслокації).

- делеція — втрата ділянки хромосоми;
- інверсія — поворот ділянки хромосоми на 180° ;
- дуплікація — подвоєння ділянки хромосоми;
- інсерція — перестановка ділянки хромосоми;
- транслокація — перенесення ділянки хромосоми або цілої хромосоми на іншу.

У людини визначаються усі типи хромосомних мутацій

Цитогенетика хромосомних хвороб

Ідентифікація хромосомних аномалій забезпечує встановлення діагнозу, отримання інформації щодо перебігу захворювання, а також можливого ризику повторного прояву даного генетичного захворювання в сім'ї.

Структуру та функції окремих хромосом або хромосомного набору в цілому досліджує **цитогенетика**. **Клінічна цитогенетика** вивчає аномалії хромосом в поєднанні з клінічними проявами хромосомної патології.

Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури і кількості хромосом.

Вивчення хромосом людини відіграє суттєву роль в діагностиці, прогнозі та моніторингу ефективності лікування не тільки в медичній генетиці, але й педіатрії, гематології, онкології, ендокринології та т.інш.

Характеристика хромосом

Хромосома – це структурний елемент ядра клітини, що здатний до самовідтворення, та складається з ДНК і великої кількості ядерних білків різного типу.

Всі хромосоми містять дуже довгий безперервний полімеризований ланцюг ДНК, що включає гени, регуляторні елементи та проміжні нуклеотидні послідовності.

Середня хромосома людини близько 45 мкм довжиною та містить 130х10⁶ пар основ.

Термін «хромосома» введено німецьким анатомом Вальдейером (H.W.G. Waldeyer.) у 1888 році для позначення пофарбованих ниткоподібних структур, які було видно в процесі мітозу. Походить від грецьких слів «хрома» — колір та «сома» — тіло.

Хромосоми розташовані в ядрах усіх клітин людини (за винятком зрілих еритроцитів), і кожна клітина містить 23 різні пари хромосом. Число, розмір та форма хромосом чітко визначені й специфічні для кожного виду.

Хромосома складається з двох сестринських хроматид, кожна з яких містить компактно організовану подвійну спіраль ДНК, яка є основою спадковості, та регулює усі аспекти побудови та функціонування організму людини.

Хромосоми можуть перебувати в двох структурно-функціональних станах: в конденсованому (спіралізованому) та деконденсованому (деспіралізованому). В інтерфазі хромосоми частково або повністю деконденсовані (в такому стані процеси синтезу відбуваються активніше), тому в живій клітині можна спостерігати лише гранули хроматину. Під час мітотичного поділу клітини, коли відбувається конденсація хроматину, хромосоми добре візуалізуються, тому морфологію хромосом еукаріот визначають саме на стадії метафази мітозу.

Будова хроматину

Хроматин людини це хромосомний матеріал, утворений подвійною спіраллю ДНК, що зв'язана з гістоновими (H1, H2A, H2B, H3, и H4) та негістоновими білками.

Варто зазначити, що якщо спіраль ДНК однієї диплоїдної клітини людини розкрутити, то її довжина становила б приблизно 2 м, проте вона, насправді, досить компактно розміщена в ядрі.

Розрізняють декілька рівнів організації ДНК в хроматині.

Спіраль самої ДНК - перший рівень ущільнення. Далі дві молекули кожного з гістонів H2A, H2B, H3 і H4 формують ядро білка, октамер. Подвійна спіраль ДНК робить навколо октамера два витки, в кожному - 160 основ, формуючи таким чином 10 нм **нуклеосому**, основну структурну одиницю хроматину. Суміжні нуклеосоми утримуються з'єднувальним сегментом, або т.з. лінкером, гістона H1. Довжина лінкера варіює від 15 до 100 п.н. в залежності від типу клітини. Гістон H1, що довший за інші майже вдвічі, відповідає за цілісність нуклеосомної структури.

В свою чергу, нуклеосоми запаковані в соленоїдну структуру, і ці 30-нм соленоїди утворюють великі петлі, що виступають поза центральні білки хромосом. Точки кріплення кожної петлі розташовані вздовж ДНК. Далі відбувається закручування цих петель з утворенням надзвичайно щільних одиниць – хромосом. Найбільшого ступеня ущільнення хромосоми досягають під час метафази мітозу.

В хроматині близько 87 - 90% довжини ДНК зв'язано з нуклеосомами

Типи хроматину

Розрізняють два типи хроматину в клітинах еукаріот: **еухроматин** та **гетерохроматин**.

Еухроматин, це вільно організовані активні ділянки хроматину, що зберігають деспіралізований стан хромосомного матеріалу в інтерфазному ядрі, та при фарбуванні GTG методом мають світле забарвлення. В еухроматині сконцентрована ДНК, яка в інтерфазі є генетично активною, та міститься більшість структурних генів організму. Крім того, еухроматин відрізняється здатністю до інтенсивного синтезу рибонуклеїнової кислоти (РНК) та більшим вмістом негістонових білків.

Гетерохроматин – це генетично неактивні ділянки хромосом, які протягом клітинного циклу знаходяться в конденсованому (компактному) стані. Вважається, що гетерохроматин не містить основних генів, проте може здійснювати певний контроль за їх функцією, а також за процесом мітозу та розвитком клітини. Особливістю гетерохроматинової ДНК є вкрай низька її здатність до транскрипції. На ранніх стадіях онтогенезу вміст гетерохроматину в метафазних хромосомах переважно значно нижчий, ніж на пізніх етапах розвитку, а тим більше – в зрілих клітинах.

Розрізняють два типи гетерохроматину: факультативний та конститутивний. Обидва - генетично бездіяльні.

Факультативний гетерохроматин містить кодуєчу, а тому відносно консервативну ДНК, яка за певних умов в диференційованих клітинах деяких тканин може переходити в еухроматиновий стан, за якого ДНК стає транскрипційно активною і, відповідно, відбувається експресія генів, що розміщені на даній ділянці хромосоми. Проте, в таких клітинах активні близько 10 % генів, інші залишаються інактивованими.

Зазвичай факультативні гетерохроматинові ділянки наявні тільки в одній з гомологічних хромосом. Типовим прикладом є неактивна статевіа Х-хромосома у осіб жіночої статі, яка деактивується в конденсований гетерохроматиновий стан. Така гетерохроматизована Х-хромосома реєструється в інтерфазі на внутрішній поверхні ядерної мембрани як невелике (до 1 мкм) темнозбарвлене тільце, т.з. тільце Барра.

Варто підкреслити, що за гаметогенезу та на ранніх стадіях ембріогенезу обидві Х-хромосоми є еухроматиновими та транскрипційно активними.

Конститутивний (структурний) гетерохроматин міститься в обох гомологічних хромосомах, переважно в центромєрі, теломєрах, ядерцевому організаторі та на дистальній ділянці хромосоми Y. Найбільша його кількість та широкий поліморфізм характерні для хромосом 1, 9, 16 і Y.

ДНК гетерохроматину цього типу є у більшості випадків некодуєчою, а тому високополіморфною й варіабельною. Зазвичай це сателітна ДНК, що складається з тандемних повторів (наприклад, HS1 (Human Satellite 1), HS2, HS3, альфа-сателіт та інші.).

За деякими даними зміни генів, розташованих на ділянках конститутивного гетерохроматину хромосоми, не призводять до змін фєнотипу. Проте є роботи, які вказують на те, що зміни розмірів гетерохроматину можуть сполучатися з тяжкими порушеннями сперматогенезу, невиношуванням вагітності, а також виникненням важких дефектів розвитку.

Єдина встановлена функція конститутивного гетерохроматину – регуляція **кросинговеру** – обміну генів між двома сестринськими хроматидами за клітинного поділу.

Факультативний та конститутивний гетерохроматини реєструються за відмінністю при фарбуванні: факультативний гетерохроматин піддається GTG-фарбуванню за Романовським — Гімза в стандартних умовах, конститутивний гетерохроматин вибірково забарвлюється цим же фарбником тільки після денатурації-ренатурації ДНК. Такий селективний метод називається С- фарбування.

Структура хромосоми

Хромосома складається з двох сестринських хроматид та центромєри (первинної перетяжки), що їх з'єднує.

Центромєра ділить хромосоми на два плеча: коротке - p-плече та довге - q-плече. Ділянка центромєри відповідає за контакт з мікротрубочками веретена поділу й переміщення хромосоми в процесі клітинного циклу.

В центромерних районах хромосом локалізована сателітна ДНК, яка представлена блоком одиниць розміром 171 пн, що тандемно повторюються. Тяжи мономерів включають до 3 млн. пн.

Теломери – кінцеві структури лінійних хромосом, які складаються з послідовностей ДНК, що повторюються. У людини теломерні ділянки хромосом утворені тисячами повторів послідовностей TTAGGG (більш ніж 3-20 kb). Ці ділянки хромосом мають спільні з гетерохроматином властивості, а саме: наявність високоповторювальних послідовностей, здатність утворювати асоціати, інактивація генів, що потрапили в зону гетерохроматину або теломерного хроматину.

Теломери відіграють важливу роль у збереженні стабільності хромосом. Ще в 30-і роки Барбара Мак-Клінток довела, що теломери захищають хромосоми від деградації, перешкоджають теломера-теломерному злипанню хромосом і формуванню дицентриків.

Специфічні елементи теломер необхідні для розходження сестринських хроматид у мітозі й для початку реплікації ДНК. Припускають, що за певного укорочення теломер відбувається зупинка клітинного циклу та старіння клітини.

Супутники акроцентричних хромосом людини містять **регіони ядерцевих організаторів**. В цих регіонах розташована велика кількість рибосомальної РНК (рРНК). Гени рРНК часто утворюють тандемні пари, які організовані в кластери. Кожний такий кластер відповідає ядерцевому організатору, яких у людини близько 10.

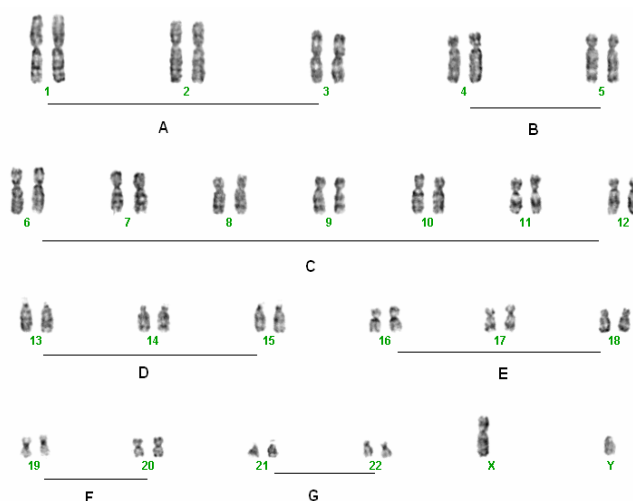
Центромери, теломери та ядерцеві організатори є функціонально різними частинами хромосом.

Хромосоми однієї пари називаються **гомологами**, або **гомологічними** хромосомами. В процесі мітозу на стадії метафази й прометафази хромосоми мають довжину від 2 до 11 мкм, що дає можливість проведення мікроскопічного дослідження пофарбованих індивідуальних хромосом.

Міжнародна система цитогенетичної номенклатури хромосом людини

В наш час генетики усього світу використовують "Міжнародну систему номенклатури цитогенетики людини» (International System for Human Cytogenetic Nomenclature або ISCN, 1995), яка запропонувала єдині правила розпізнання конституційних (вроджених) та набутих аномалій хромосом, що базуються на результатах молекулярно-цитогенетичних досліджень.

У відповідності до цієї класифікації хромосомний набір людини (каріотип) включає 46 хромосом - 22 пари аутосом і 1 пару статевих хромосом (XX - у осіб жіночої статі і XY - чоловічої). Згідно з номенклатурою хромосоми нумеруються від 1 до 23 з урахуванням



зменшення їх довжини: з 1 по 22 - аутосоми, а 23-я пара - статеві хромосоми. Найбільші хромосоми людини, що мають перші номери, в середньому у 5 разів довші за найдрібніші - 21 та 22. Всі 23 пари розподілені на 7 груп - від A до G. Група A (хромосоми 1-3) - великі метацентричні хромосоми. Група B (хромосоми 4 і 5) - включає великі субметацентричні

хромосоми. Група С (хромосоми 6-12) - середнього розміру субметацентричні хромосоми. Група D (хромосоми 13-15) - великі акроцентричні хромосоми. Група E (хромосоми 16-18) – це короткі субметацентричні хромосоми. Група F - (хромосоми 19 і 20) - маленькі метацентричні хромосоми. Група G - (хромосоми 21 і 22) - включає маленькі акроцентричні хромосоми. Статева X-хромосома за довжиною та центромерним індексом (співвідношення між довжиною короткого та довгого плеча хромосоми, %) близька до хромосом групи С, а Y-хромосома за тією ж характеристикою – до хромосом групи G. Класифікацію хромосом на підставі відносної довжини та розміщення центромери запропонував Патау. Згідно з цією характеристикою розрізняють 3 групи хромосом: *метацентричні* (центромера розташована в центрі хромосоми), *субметацентричні* (центромера дещо зміщена по відношенню до центра хромосоми) й *акроцентричні* (центромера знаходиться в дистальній частині хромосоми).

Рисунок 2. Нормальний каріотип чоловіка 46,XY. Розподіл хромосом за групами. Фарбування хромосом за GTG-методом.

Каріотип людини

Сукупність хромосом у людини складає хромосомний набір або каріотип.

Каріотипом також називають зображення пронумерованого повного набору пар гомологічних хромосом (каріограми), визначеного цитогенетичними методами.

Поняття «каріотип» стосується як норми, так і патології. В першому випадку говорять про нормальний каріотип, в другому – про патологічний, надбаний соматичними клітинами на етапах постнатального розвитку. Зазвичай надбані хромосомні аномалії рееструють при онкологічних захворюваннях, дії факторів фізичного та хімічного мутагенезу.

В соматичних клітинах організму людини міститься диплоїдне число (46) хромосом, в статевих – гаплоїдне (23 хромосоми).

За нормальних умов половина хромосомного набору має материнське походження, інша – батьківське.

Кожна клітина (за виключенням зрілих еритроцитів) містить 22 пари аутомосом та 2 пари статевих хромосом - гомосом. Жінки є гомогаметними за статевими хромосомами та мають дві XX хромосоми, чоловіки – гетерогаметні та мають X і Y хромосоми. Гени, що локалізовані на Y хромосомі визначають стать особи.

Нормальний жіночий каріотип записується як **46,XX**, чоловічий - **46,XY**.

Зміну морфології хромосом в межах нормальної варіабельності називають **поліморфними різновидами, поліморфізмом**. Цю властивість хромосом використовують в якості маркерів для популяційних досліджень, визначення початкового етапу нерозходження хромосом під час мітозу, визначення батьківства, виявлення контамінації материнськими клітинами в амніотичній рідині, визначення походження делетованих або транслокованих

хромосом. Поліморфізм хромосом може бути використаний в моніторингових дослідженнях при трансплантації кісткового мозку. В якості прикладу можна привести поліморфізм великого темного гетерохроматинового блоку, розташованого нижче центромери на довгому плечі хромосоми 1.

Іноді при порушенні ембріонального розвитку можуть спостерігатись такі стани як **мозаїцизм** та **хімеризм**.

Мозаїцизм (*mos*) характеризується наявністю в тканинах (рослини, тварини, людини), клітин, що генетично відрізняються. Це відбувається, коли дві або більше клітинні лінії розвиваються в одному організмі.

З мозаїцизмом пов'язані деякі хромосомні хвороби людини, в основі яких лежать трисомії або анеуплоїдії. Так, приблизно в 2 % випадків синдрому Дауна, синдрому Клайнфельтера, 20-50 % синдрому Шерешевського — Тернера та приблизно 10 % синдрому Едвардса частина клітин має нормальний хромосомний набір, а частина характеризується наявністю аномальної хромосоми.

Зазвичай клінічна картина синдромів за мозаїцизму менш виражена, особливо, якщо кількість аномальних клітин не перевищує 10 %.

Від мозаїцизму варто відрізнити такий стан як хімеризм.

Хімеризм (*chi*) це результат рідкісного випадку, за якого два або більше генотипи походять більше ніж від однієї зиготи. За такого стану часто реєструються змішані популяції чоловічих і жіночих клітин в одному організмі.

Статеві хромосоми (X, Y)

Статеві хромосоми, на відміну від аутосом, позначаються літерами X, Y, а відсутність однієї з них – 0 (нуль).

Стать залежить від Y-хромосоми, наявність або відсутність якої визначає чоловічий або жіночий фенотип. Жіноча стать гомогаметна, чоловіча – гетерогаметна.

Розрізняють *генетичну (хромосомну), гонадну та стать за фенотипом*.

Генетична стать визначається на стадії запліднення в залежності від того, яку хромосому (X чи Y) має сперматозоїд, що запліднює яйцеклітину.

На початку сьомого тижня ембріонального розвитку статеві залози індиферентні щодо статевої приналежності і тільки в кінці восьмого тижня відбувається активація гену SRY (Sex determining Region Y gene), що локалізований на дистальній ділянці р-плеча хромосоми Y. Ген SRY експресує спеціальний білок, який сприяє формуванню звивистих сім'яних каналців та утворенню клітин Лейдига, що продукують тестостерон. Таким чином наявність цього гену зумовлює розвиток тестикул. За відсутності хромосоми Y гонада диференціюється в яєчник.

Термін “*стать за фенотипом*” відноситься до етапу формування статевих органів та вторинних статевих ознак за жіночим або чоловічим типом.

X-хромосома людини є субметацентриком середніх розмірів та морфологічно відповідає хромосомам групи C. Це функціонально активна хромосома, яка містить досить велику кількість генів, в тому числі й тих, що зумовлюють певні спадкові хвороби.

В соматичних клітинах жінок тільки одна X хромосома активна. Інактивація іншої відбувається на ранніх стадіях після запліднення з 3-го по 7-й день ембріонального розвитку. Інактивація однієї з двох хромосом має випадковий характер, а тому може бути інактивована як материнська, так і батьківська X хромосома. Усі дочірні клітини мають ту ж саму інактивовану хромосому. В жіночих зародкових клітинах активність X хромосоми поновлюється як тільки клітина вступає в мейоз, в чоловічих – інактивується.

Y-хромосома – найбільш варіабельна за розмірами хромосома геному людини. Зазвичай дещо більша за хромосому групи G, а хроматиди її довгого плеча, як правило, лежать паралельно одна одній. Центромера візуалізується не чітко, супутники відсутні. Центромерний індекс коливається від 0 до 26 (в середньому ~ 16). Більша частина (~60%) довгого плеча Y-хромосоми представлена функціонально неактивним гетерохроматином, що має розмір близько 24 Мб. Це єдина в геномі ссавців хромосома, що не працює безпосередньо на реалізацію фенотипу. Її генетична значимість пов'язана з контролем гаметогенезу, первинною детермінацією статі.

ЧИСЛОВІ АНОМАЛІЇ ХРОМОСОМ

Термін «числові аномалії» описує збільшення або зменшення числа хромосом. Всі такі відхилення позначаються числами з використанням знаків (+) або (-) із зазначенням тої чи іншої кількісно зміненої хромосоми. Відсутність одного з гомологів хромосом або його частини в каріотипі називається моносомія (повна або часткова), а наявність - трисомія (повна або часткова).

Числові аномалії із залученням **статевих хромосом** можуть бути **конституційними (вродженими)** та **набутими**. При **вроджених анеуплоїдіях** хромосом X і Y знаки (+) або (-) в каріотипі ніколи не ставляться:

45,X - класична моносомія X або синдром Шерешевського-Тернера

47,XXY – синдром Клайнфельтера

47,XXX - жінка з трьома хромосомами X (синдром трисомії X)

48,XXYY – варіант синдрому Клайнфельтера з двома хромосомами X та двома хромосомами Y.

Набуті кількісні зміни статевих хромосом зазвичай рееструються за онкопатології в клітинах пухлин і описуються за допомогою (+) / (-) знаків.

45,X,-X – таким чином записується жіночий каріотип з двома хромосомами X, але в пухлинних клітинах одна з них втрачена.

47,XX,+X - жіночий каріотип з двома хромосомами X, але в пухлинних клітинах одна X хромосома зайва.

45,X,-Y – чоловічий каріотип з однією хромосомою X і втраченою Y хромосомою в пухлинних клітинах.

48,XY,+X,+Y – каріотип чоловіка з додатковими X і Y хромосомами в патологічних клітинах.

Числові аномалії аутосом

В даному випадку для опису аномалій аутосом також використовуються (+) / (-) знаки: 47,XY,+18 - чоловік з трисомією 18

45,XY,-21 - чоловік з моносомією 21

46,XY,+21c,-21 - чоловік з трисомією 21 (синдром Дауна) і втраченою хромосомою 21 в патологічних пухлинних клітинах.

СТРУКТУРНІ АНОМАЛІЇ ХРОМОСОМ

Зміни хромосом, пов'язані з порушеннями цілісності хроматид, з подальшим перерозподілом, втратою або подвоєнням генетичного матеріалу називають **структурними хромосомними аномаліями**.

Структурні перебудови хромосом у людини зустрічаються значно рідше, ніж числові аберації, проте мають суттєву клінічну значимість, тому як можуть успадковуватись нащадками носіїв подібної аномалії.

Розрізняють два основних типи перебудов.

Перебудови в межах однієї хромосоми — **внутрішньохромосомні** аномалії (делеції, інверсії, дуплікації, інсерції), при залученні двох і більше хромосом — **міжхромосомні** аномалії (транслокації).

Ті структурні аномалії, що не призводять до втрати або надлишку хромосомного матеріалу, тобто в геномі наявні усі локуси, але їх розташування відрізняється від початкового нормального, вважають **збалансованими**. Такі перебудови можуть викликати аномальне розходження хромосом в мейозі та призводити до порушень репродуктивної функції. Варто зазначити, що носій збалансованої перебудови в каріотипі, як правило, не має змін фенотипу, крім можливих проблем з народження здорових нащадків.

Незбалансовані аберації характеризуються втратою або подвоєнням ділянок хромосоми.

Усі види структурних аномалій, що супроводжуються тими чи іншими клінічними симптомами (за винятком порушень репродуктивної функції), можуть бути охарактеризовані як часткові моносомії, часткові трисомії або їх поєднання.

Як зазначалось вище, в структурі хромосом можуть реєструватися делеції, дуплікації, інверсії або інсерції. Частота таких структурних змін приблизно 1:2000.

Делеція — це втрата частини хромосоми, що є результатом двох розривів й одного з'єднання з втратою проміжного сегмента. Як приклад, можна навести делецію хромосоми 5 у людини, внаслідок якої формується синдром «котячого крику».

Делеція може бути термінальною, коли втрачається уся ділянка від точки розриву, та інтерстиціальною, за якої втрачається сегмент між точками розриву хромосоми.

Дуплікація—це подвоєння ділянки хромосоми, в результаті чого клітина стає поліплоїдною за даним сегментом. Дуплікація може знаходитися безпосередньо за початковим сегментом хромосоми (тандем-дуплікація) або в інших її ділянках. Більшість таких перебудов летальні, а ті носії, які вижили, безплідні. Як правило, наслідки залежать від розміру аномального фрагменту.

За **інверсії** відбувається поворот ділянки хромосоми на 180°, а розірвані кінці з'єднуються в іншій послідовності. Якщо в інвертовану ділянку потрапляє центромера, то таку інверсію називають **перицентричною**. У випадку, коли інверсія зачіпає тільки одне плече хромосоми говорять про **парацентричну** перебудову. Гени в інвертованій ділянці хромосоми розташовуються в зворотній по відношенню до початкової послідовності.

Інсерція — тип хромосомної перебудови, що спотворює генетичну інформацію, за якої реєструється вставка сегменту ДНК розмірами від одного нуклеотиду до субхромосомного фрагменту.

До **міжхромосомних** перебудов відносять **транслокації** — перенесення ділянки або цілої хромосоми на іншу негомологічну хромосому.

Збалансовані транслокації, що не супроводжуються зміною кількості генетичного матеріалу, не викликають змін фенотипу і стану здоров'я (за винятком можливого безпліддя) та реєструються у новонароджених з частотою 1:500. У випадку незбалансованих транслокацій спостерігається нестача або надлишок частини будь-якої хромосоми. Характерною особливістю цих аномалій є суттєві зміни стану здоров'я з вираженою клінічною симптоматикою. Визначаються з частотою 1:2000 новонароджених.

Розрізняють такі типи транслокацій:

1. **Реципрокні** транслокації – збалансовані хромосомні перебудови за яких відбувається взаємний обмін ділянками між негомологічними хромосомами зі збереженням генетичного матеріалу.
2. **Нереципрокна** транслокація, коли сегмент однієї хромосоми переноситься на іншу;
3. **Робертсонівські** транслокації – особливий тип транслокації, коли аномальна хромосома є результатом центричного злиття довгих плечей акроцентричних хромосом (13-15 та 21,22) з втратою коротких плечей. Замість чотирьох хромосом з двох пар утворюється три хромосоми, з яких дві нормальні, а одна представлена довгими плечами хромосом обох пар. Таким чином, в каріотипі носія такої транслокації реєструється 45 хромосом.

Саме таким чином формується транслокаційний синдром Дауна. Хворі мають типову для хвороби Дауна симптоматику, проте в їх каріотипі 46 хромосом, з них дві хромосоми 21 нормальні, а третя транслокована на хромосому групи D (за різними даними, хромосому 14 або 15). Дослідження каріотипів батьків пробанда показало, що часто фенотипово нормальні матері мають 45 хромосом та таку ж транслокацію хромосоми 21, як і дитина.

Проте, в більшості випадків носії робертсонівської транслокації не мають клінічних проявів, що пояснюється можливістю компенсації втрати коротких плечей акроцентричних хромосом функціонуванням інших генів. У носіїв робертсонівської транслокації ризик народження дитини з незбалансованими хромосомними перебудовами відносно невеликий, що пов'язано з елімінацією аномальних гамет, зигот або ембріонів.

Загальна характеристика хромосомних хвороб

На сьогоднішній день патогенез хромосомних хвороб залишається нез'ясованим, навіть не зважаючи на певну визначеність їх клініко-цитогенетичних характеристик. Вважається, що хромосомні аномалії викликають порушення загального генного балансу, результатом чого є декоординованість в роботі генів і розлади регуляції на всіх стадіях онтогенезу. Проте, загальної схеми розвитку складних патологічних процесів, які реалізують хромосомні аномалії у фенотип хвороби, немає.

З огляду на зміну кількості генетичного матеріалу можна зробити висновок, що патологічні ефекти пов'язані зі зміною числа структурних генів, що кодують синтез білка (при трисомії їх кількість збільшується, при моносомії зменшується). Однак зміна числа алелів гена не завжди викликає пропорційну зміну продукції відповідного білка. Виявлені при даних захворювання біохімічні відхилення (зміна активності ферментів та інше) важко пов'язати фенотиповими характеристиками на органному і системному рівнях, тому як їх гени локалізовані на не залученій до перебудови хромосомі. На сьогоднішній день успішно можна лише проводити зіставлення клінічного фенотипу хвороби з цитогенетичними змінами.

Необхідно підкреслити, що усі форми хромосомних хвороб характеризуються множинністю уражень. Усього при кожній хворобі може спостерігатися від 30 до 80 різних порушень і відхилень від норми. Це черепно-лицеві дизморфії, вроджені вади розвитку внутрішніх органів і частин тіла, уповільнений ріст і розвиток організму, розумова відсталість та інші системні порушення. Множинні вроджені вади розвитку формуються в ранньому ембріогенезі, що й пояснює деяку спільність клінічної картини різних хромосомних хвороб. Клінічний поліморфізм хромосомних хвороб обумовлений генотипом організму, ступенем мозаїчності за мутантними клітинами та умовами середовища. Варіації в прояві захворювання можуть бути дуже широкими: від летального результату до незначних порушень (наприклад, близько 70% випадків трисомії 21 закінчується внутрішньоутробною загибеллю, в 30% народжуються діти з синдромом Дауна різноманітною клінічною картиною). Клінічне зіставлення повних і мозаїчних форм показує, що мозаїчні форми протікають легше, що ймовірно обумовлено присутністю нормальних клітин, що компенсують генетичний дисбаланс.

Усі хромосомні хвороби пов'язані зі структурними аномаліями хромосом або зміною їх кількості та можуть бути умовно розділені на 3 великі групи:

- 1) обумовлені зміною числа хромосом;
- 2) пов'язані зі зміною структури хромосом;
- 3) пов'язані з порушеннями плідності.

Хромосомні хвороби, пов'язані з порушенням числа окремих хромосом в наборі

Представлені або повною моносомією (однієї з двох гомологічних хромосом в нормі) або повною трисомією (трьома гомологами). Повна моносомія у живонароджених характерна тільки для хромосоми X (синдром Шерешевського-Тернера), оскільки більшість моносомій решти хромосомного набору (Y хромосоми і аутосоми) гинуть на дуже ранніх

етапах внутрішньоутробного розвитку та досить рідко зустрічаються навіть у матеріалі спонтанно абортів ембріонів і плодів. Слід, однак, відзначити, що у спонтанних абортів моносомія X визначається з досить високою частотою (близько 20%), що свідчить про її високу пренатальну летальність. Причина гибелі зародків з моносомією X в одному випадку і живонародження дівчаток з синдромом Шерешевського-Тернера в іншому, невідома. Існує ряд гіпотез, що пояснюють цей факт, одна з яких пов'язує підвищену загибель X-моносомних зародків з більш високою ймовірністю прояву рецесивних летальних генів на єдиній X-хромосомі. Цілі трисомії у живонароджених характерні для X, 8, 9,13,14,18,21 і 22 хромосом. Трисомії хромосом 1,5,6,11 і 19 зустрічаються рідко навіть в абортівному матеріалі, що свідчить про велику морфогенетичну значимість цих хромосом. Більш часто цілі моно-і трисомії за рядом хромосом набору зустрічаються в мозаїчному стані як у спонтанних абортів, так і у дітей з множинними вродженими вадами розвитку (MBVP).

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, пов'язаних з аномаліями статевих хромосом

Синдром моносомії хромосоми X (X0 – синдром, синдром Шерешевського-Тернера). Частота народження 1:2000-1:3000, за деякими даними -1:5000. Це єдина форма моносомії у людини, яка може бути виявлена у живонароджених.

Цитогенетична характеристика. Каріотип 45,X0. У 55% дівчаток з цим синдромом виявляється каріотип 45,X0, у 25% - зміна структури однієї з X-хромосом (делеції довгого і короткого плеча X хромосоми, ізо-X-хромосоми, а також кільцеві X хромосоми). У 15% випадків виявляється мозаїчність у вигляді двох або більше клітинних ліній, одна з яких має каріотип 45,X0, а інша - 46,XX або 46,XY. Третя клітинна лінія найбільш часто представлена каріотипом 45,X0, 46,XX, 47,XXX. У 2-5% випадків реєструється мозаїцизм 45,X0/46,XY, який характеризується широким діапазоном ознак: від типового синдрому Шерешевського-Тернера до нормального чоловічого фенотипу.

Ризик спадкування синдрому Шерешевського-Тернера складає 1 випадок на 5000 новонароджених.

Основні клінічні ознаки. Фенотип жіночий. У новонароджених у 40 % випадків відзначається лімфатичний набряк стоп, кистей рук, гіпотонія. Хворі мають типові клінічні ознаки: коротка шия з надлишком шкіри і крилоподібними складками, вальгусна деформація стоп, гіперпігментація шкіри, низькорослість. Відставання в рості (ріст дорослих 135-145 см) реєструється у 98 % хворих. Недорозвинені статеві ознаки (статевий інфантилізм), первинна аменорея, дизгенез гонад та безпліддя в 94-99 % випадків. Для дорослих характерно низьке розташування вушних раковин, занижка лінія росту волосся, аномалії кістяка. У 20% хворих є вади серця (коарктація аорти, стеноз аорти, вади розвитку мітрального клапана), у 40% - вади нирок (подвоєння сечовивідних шляхів, підковоподібна нирка). У хворих, що мають клітинну лінію з Y-хромосою, може розвинутися гонадобластома, часто спостерігається аутоімунний тиреоїдит, підвищений ризик цукрового діабету. Інтелект страждає рідко. Для підтвердження діагнозу разом з дослідженням клітин

периферичної крові проводяться біопсія шкіри і дослідження фібробластів. У більшості випадків, захворювання не позначається на тривалості життя пацієнтів.

Синдром полісомії X-хромосоми. Популяційна частота 1 на 1000 новонароджених дівчаток.

Цитогенетично виявляються форми 47, XXX, 48.XXXX і 49.XXXXX. Трисомія по X-хромосомі виникає в результаті нерозходження статевих хромосом в мейозі або при першому розподілі зиготи.

Основні клінічні ознаки. Синдрому полісомії X властивий значний поліморфізм. Зі збільшенням числа хромосоми X наростає ступінь відхилень від норми. Жінки з каріотипом 47,XXX як з повною, так і мозаїчною формою в основному мають нормальний фізичний і психічний розвиток, а інтелект - в межах нижньої межі норми. У цих жінок нерегулярний менструальний цикл і вторинна аменорея, однак вони можуть мати потомство. У жінок з тетра-і пентасомією X описані відхилення у розумовому розвитку (у 75% випадків спостерігається помірна розумова відсталість), аномалії скелета і статевих органів. Жіночий організм з мужоподібною статурою. Можуть бути недорозвинені первинні та вторинні статеві ознаки. У деяких з них порушена функція яєчників (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза). Іноді такі жінки можуть мати дітей. Підвищений ризик захворювання на шизофренію.

Синдром хромосом ХХУ (синдром Клайнфельтера) Описаний в 1942 році Н.Klinefelter та співавт. Популяційна частота 1:1000 хлопчиків.

Цитогенетичні варіанти синдрому можуть бути різними: 47,ХХУ; 48,ХХУУ; 48,ХХХУ; 49,ХХХХУ. Відзначено як повні, так і мозаїчні форми. Близько 80% хлопчиків з синдромом Клайнфельтера мають каріотип 47,ХХУ, у 20% випадків реєструється мозаїцизм, при якому одна з клітинних ліній має каріотип 47,ХХУ. Повторний ризик для синдрому Клайнфельтера не перевищує загально популяційні показники і становить 1 випадок на 2000 живонароджених дітей.

Основні клінічні ознаки. Фенотип чоловічий. Клініка відрізняється широкою різноманітністю і не специфічністю проявів. Хворі високого зросту з непропорційно довгими кінцівками, вираженої гінекомастією і оволошінням за жіночим типом. У дитинстві відрізняються тендітною статурою, а після 40 років страждають ожирінням. Слабо розвинений волосяний покрив, часом знижений інтелект. Важливими діагностичними ознаками є гіпогонадизм і гіпогеніталізм. Внаслідок гіпогонадизму слабо виражені первинні та вторинні статеві ознаки, порушений перебіг сперматогенезу. Як правило, такі хворі безплідні. Статеві рефлекси збережені, проте може відзначатися зниження статевого потягу, імпотенція. Інфантильність і поведінкові проблеми при синдромі Клайнфельтера створюють труднощі соціальної адаптації. У 15 – 20% випадків коефіцієнт інтелекту нижче 80. Взагалі, чим більше в наборі X-хромосом, тим більше знижений інтелект.

Синдром полісомії Y-хромосоми: ХУУ, ХУУУ. Популяційна частота 1 на 1000 хлопчиків. *Цитогенетично* відзначені повні і мозаїчні форми.

Основні клінічні ознаки. Більшість пацієнтів за фізичним і розумовим розвитком не відрізняються від здорових. Зазвичай вони високого зросту (в середньому 186 см). Можуть бути аномалії зубів і кісткової системи. Статеві залози розвинені нормально, тому вони

можуть мати здорових дітей. При цьому синдромі можуть відзначатися деякі особливості поведінки: схильність до агресії, асоціальність, за деякими даними -гомосексуалізм. Чим більше в наборі Y-хромосом, тим значніше зниження інтелекту.

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, пов'язаних з числовими аномаліями аутосом

Синдром трисомії хромосоми 13 (Синдром Патау). Вперше описаний в 1960 році. Популяційна частота 1 на 7800.

Цитогенетичні варіанти можуть бути різними: ціла трисомія 13 (нерозходження хромосом в мейозі, у 80% випадків у матері), транслокаційний варіант (робертсонівські транслокації D/13 і G/13), мозаїчні форми, додаткова кільцева хромосома 13, ізохромосоми.

Основні діагностичні ознаки. Для синдрому Патау характерні: мікроцефалія, полідактилія, розщілина верхньої губи і піднебіння, низько посаджені деформовані вушні раковини, мікрогенія, флексорне положення пальців рук, опуклі нігті, поперечна долонна складка, стопа-качалка. З вад внутрішніх органів відзначені вроджені вади серця (дефекти перегородок і великих судин), незавершений поворот кишечника, дивертикул Меккеля, полікістоз нирок, подвоєння сечоводу. Спостерігається крипторхізм, гіпоплазія зовнішніх статевих органів, подвоєння матки і піхви. Глибока ідіотія. Діти, в основному, помирають у віці до 1 року, частіше в перші 2-3 місяці життя.

Синдром трисомії хромосоми 18 (Синдром Едвардса). Описаний в 1960 році. Популяційна частота становить 1 на 6500.

Цитогенетично в більшості випадків представлений цілою трисомією 18 (гаметична мутація одного з батьків, частіше по материнській лінії). Крім того, зустрічаються і мозаїчні форми, транслокації спостерігаються дуже рідко. Критичним районом, відповідальним за формування основних ознак синдрому, є сегмент 18q11.

Основні діагностичні ознаки. Клінічних відмінностей між цитогенетичними формами не виявлено. Діти з синдромом Едвардса мають малу масу тіла при народженні. Характерними є множинні вади розвитку, доліхоцефалія, гіпертелоризм, низько посаджені аномальної форми вуха, мікрогнатія, мікростомія, скошене підборіддя. Є аномалії розвитку кінцівок: верхніх - згинальні деформації пальців, перекриття пальців, стислі пальці рук, гіпоплазія нігтів (особливо V пальця); нижніх - короткий і широкий палець стопи, типова форма стопи у вигляді гойдалки, шкірна синдактилія стоп. З внутрішніх вад слід відзначити комбіновані вади серцево-судинної системи, незавершений поворот кишечника пороки розвитку нирок, частіше гідронефроз і підковоподібна нирка), крипторхізм. Відзначається затримка психомоторного розвитку, ідіотія та імбецильність. Діти гинуть, в основному, у віці до 1 року від ускладнень, викликаних вродженими вадами розвитку.

Синдром трисомії хромосоми 21 (Синдром Дауна, СД). Вперше описаний в 1866 році англійським лікарем J.Down. Серед новонароджених реєструється з частотою 1:700 - 1:800, не має будь-якої тимчасової, етнічної або географічної різниці при порівнянні однакового віку батьків. Частота народження дітей з СД залежить від віку матері (різко збільшується після 35 років) і меншою мірою від віку батька. Повторний ризик народження

дитини з синдромом Дауна у батьків з нормальним каріотипом становить близько 1%. У осіб з мозаїцизмом і носіїв збалансованої транслокації - істотно вищий. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед новонароджених з СД становить 1:1. Незважаючи на інтенсивне вивчення синдрому причини нерозходження хромосом до теперішнього часу чітко не визначені. Етіологічно важливими факторами вважаються внутрішнє і позафолікулярне перезрівання яйцеклітини, зниження числа або відсутність хіазм в 1-му поділі мейозу.

Цитогенетичні варіанти дуже різноманітні, але близько 95% випадків представлені простою трисомією хромосоми 21, що виникає у результаті нерозходження хромосом в мейозі у батьків. Наявність поліморфних молекулярно-генетичних маркерів дозволяє визначити конкретного батька та стадію мейозу в якій відбулося нерозходження. У 3% хворих спостерігається мозаїцизм. В інших випадках синдром викликаний спорадичною чи успадкованою Робертсонівською транслокацією хромосоми 21. Як правило, такі транслокації виникають в результаті злиття центромери хромосоми 21 та іншої акроцентричної хромосоми. Близько 50% транслокаційних форм успадковуються від батьків і 50% є мутаціями *de novo*. Критичним сегментом, відповідальним за формування основних ознак синдрому, є область 21q22.

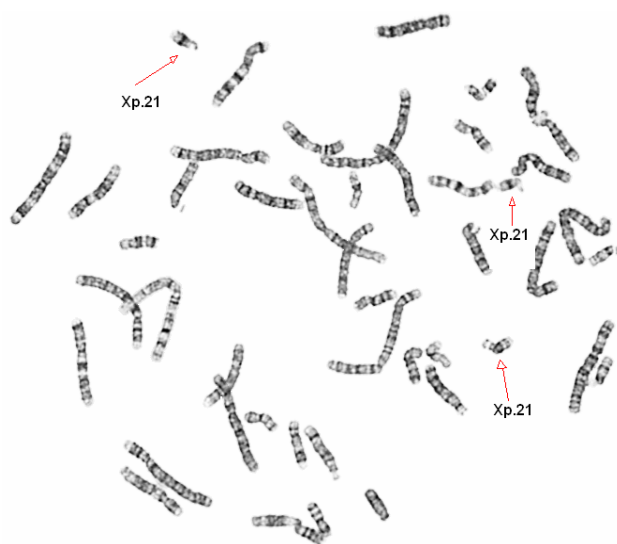


Рисунок 9. Метафазна пластинка з трисомією хромосоми 21. GTG-фарбування

Клінічна симптоматика СД різноманітна: це і вроджені вади розвитку, і порушення постнатального розвитку нервової системи, і вторинний імунodefіцит і т.п. Діти з СД народжуються в строк, але з помірною пренатальною гіпоплазією. Характерні симптоми, як правило, у 90 % випадків визначаються кваліфікованими педіатрами ще в пологовому будинку.

Основними діагностичними ознаками синдрому є: типове пласке обличчя, монголоїдний розріз очей, епікант, відкритий рот, макроглюсія і аномалії зубів, короткий ніс і пласке перенісся, надлишок шкіри на шиї, короткі кінцівки, поперечна чотирьох-пальцева долонна складка (мавпяча борозна). Характерна м'язова гіпотонія в поєднанні з розхитаністю суглобів. З дефектів внутрішніх органів часто відзначаються вроджені вади серця і шлунково-кишкового тракту, які і визначають тривалість життя хворих. Ріст дорослих хворих на 20 сантиметрів нижче середнього. Розумова відсталість зазвичай середнього ступеня тяжкості. Затримка у розумовому розвитку до рівня імбецильності особливо проявляється, якщо не застосовуються спеціальні методи навчання. Діти з СД ласкаві, уважні, слухняні, терплячі при навчанні.

Вроджені вади внутрішніх органів, знижена пристосованість дітей з СД часто призводять до летального результату в перші 5 років. Наслідком зміненого імунітету і недостатності репараційних систем є лейкомії, що часто зустрічаються у хворих на синдром Дауна.

Аномалії хромосом, пов'язані з порушенням плідності

Представлені триплоїдією і тетраплоїдією, які зустрічаються переважно в матеріалі спонтанних абортусів. Відзначено лише поодинокі випадки народження дітей-триплоїдів з важкими МВПР, несумісними з нормальною життєдіяльністю. Триплоїд може формуватися як внаслідок дігенії (запліднення диплоїдної яйцеклітини гаплоїдним сперматозоїдом), так і внаслідок діандрії (зворотній варіант) і диспермії (запліднення гаплоїдної яйцеклітини двома сперматозоїдами).

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, обумовлених структурними перебудовами хромосом

Хромосомні хвороби, що пов'язані з порушенням структури хромосом, становлять велику групу синдромів часткових моно- або трисомій. Як правило, вони виникають в результаті структурних перебудов хромосом у статевих клітинах батьків, які внаслідок порушення процесів рекомбінації в мейозі призводять до втрати або надлишку фрагментів хромосом, залучених до перебудови. Часткові моно- або трисомії визначені практично у всіх хромосом, але лише деякі з них формують чітко діагностовані клінічні синдроми. Фенотипові прояви цих синдромів більш поліморфні, ніж синдромів цілих моно- і трисомій.

Синдром 4p- (**Синдром Вольфа-Хіршхорна**). Описаний в 1965 році. Популяційна частота 1:100000. 90% випадків представлені мутаціями *de novo*, частота спадкових форм - 10%.

Цитогенетична характеристика. Обумовлений частковою делецією короткого плеча хромосоми 4. Критичної областю, відповідальною за формування основних ознак синдрому, є сегмент 4p16. Часом реєструються кільцеві та ізохромосоми.

Основними клінічними ознаками захворювання є: низька маса тіла при народженні, мікроцефалія, дзьобоподібний ніс, гіпертелоризм, мікрогнатія, маленький рот з опущеними куточками рота. Вуха великі, відстовбурчені, мочка і завиток, як правило, не виражені. Часто зустрічаються ущелини губи і піднебіння. У хлопчиків зустрічаються гіпоспадія і крипторхізм. З внутрішніх вад - полікістоз нирок і ураження серцево-судинної системи. Провідною клінічною ознакою є затримка психомоторного розвитку.

Моносомія 5p (**Синдром "котячого крику"**). Описаний в 1963 році Дж. Леженом. Популяційна частота 1:45000 - 50000.

Цитогенетичні варіанти варіюють від часткової до повної делеції короткого плеча хромосоми 5. Для розвитку основних ознак синдрому велике значення має сегмент - 5p15. Крім простої делеції відзначені кільцеві хромосоми 5, мозаїчні форми, а також транслокації із залученням хромосоми 5p (з втратою критичного сегмента) та іншої аутосоми.

Діагностичними ознаками захворювання є: мікроцефалія, незвичайний крик чи плач, нагадує нявкання кішки (особливо в перші тижні після народження); антимонголоїдний розріз очей, косоокість, місяцеподібне лице, гіпертелоризм, широке перенісся. Вушні раковини низько посаджені і деформовані. Є поперечна долонна складка, клинодактилія, синдактилія. Розумова відсталість в стадії імбецильності. Іноді зустрічаються крипторхізм і аномалії нирок. Потрібно зазначити, що такі ознаки як місяцеподібне обличчя і котячий крик з віком згладжуються, а мікроцефалія і косоокість виявляються більш чітко. Тривалість життя залежить від тяжкості вроджених вад розвитку внутрішніх органів. Проте більшість хворих гинуть в перші роки життя.

Синдром 9p +. Описаний в 1970 році M.Rethore і співавт.

Цитогенетика синдрому різноманітна: часткова трисомія короткого плеча хромосоми 9, часом визначаються ізохромосоми 9p, незбалансовані транслокації, але у всіх випадках є потрібний набір генів частини короткого плеча хромосоми 9.

Діагностичними ознаками захворювання є: мікробрахіцефалія, антимонголоїдний розріз очей, гіпертелоризм, анофтальмія, широкий і округлий кінчик носа, виступаюча верхня губа і верхня щелепа. Вушні раковини низько розташовані з аномальним протизавитком, вузький слуховий канал. Крім того є коротка шия з низькою лінією росту волосся, поперековий лордоз, сколіоз, поперечна долонна складка, рентгенологічно відзначається затримка кісткового віку. У 25 % хворих виявляють патологію нирок серця. Олігофренія. Прогноз для життя сприятливий, 25% хворих доживають до похилого віку.

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, пов'язаних з мікроструктурними аномаліями хромосом

Останнім часом клініко-цитогенетичні дослідження стали спиратися на методи хромосомного аналізу з високою розподільчою здатністю, що дозволило підтвердити існування мікроструктурних мутацій, виявлення яких знаходиться на межі можливостей світлового мікроскопа. Незначні порушення в структурі хромосом можуть бути виявлені за допомогою цих методів хромосомного аналізу не тільки серед хворих з МВВР, але і при деяких інших синдромах. Відмінна риса цих синдромів полягає в тому, що клінічно вони були описані задовго до того, як була виявлена їх хромосомна етіологія. На сьогоднішній день з'ясовано близько 20 нозологічних форм, при яких виявлено мікроструктурні хромосомні порушення. Показано, що мікроструктурні аномалії хромосом супроводжують не тільки синдроми МВВР, але і різні гіперпластичні процеси, включаючи і злоякісні новоутворення. Більшість синдромів, пов'язаних з мікроаномаліями хромосом, зустрічається з частотою 1:50000-100000 новонароджених.

Синдром Відемана-Беквіта. Вперше описаний у 1964 році H.Wiedeman і J.Beckwith.

Цитогенетично характеризується дуплікацією ділянки короткого плеча 11 хромосоми (11p15). У сегменті 11p15 локалізовано ген "інсуліноподібного фактору росту II типу", при дуплікації якого утворюються три його копії, що призводить до появи таких ознак синдрому як велика вага, пупкова грижа, збільшений язик і т.інш.

Основними діагностичними ознаками захворювання є: омфалоцеле (пупкового канатику грижа), гігантизм, макрогловія, макросомія зі збільшенням м'язової маси і підшкірного жирового шару, виступаюча потилиця і аномалії прикусу, пов'язані з гіпоплазією верхньої щелепи і відносної гіперплазією нижньої. Характерною ознакою є наявність вертикальних смужок на мочках вух. Описана патологія розвитку внутрішніх органів: дефекти міжшлунчкових перегородок, додаткова селезінка, цитомегалія кори надниркових залоз, незавершений поворот кишечника. Реєструється гіперплазія клітин Лангерганса в підшлунковій залозі. Кістковий вік випереджає паспортний. В 5 % випадків реєструються злоякісні пухлини. Психічний розвиток відповідає віку, можлива помірна розумова відсталість.

Синдром Прадера-Віллі. Описаний в 1956 р. Популяційна частота 1:15 000. Зустрічається в основному спорадично, хоча описані і сімейні випадки з аутосомно-домінантним типом успадкування.

Цитогенетична характеристика.

Перше припущення про зв'язок даного синдрому з хромосомним порушенням було зроблено ще в 1963 р. Buehler і співавт., які виявили у пацієнта з синдромом Прадера-Віллі транслокацію однієї з акроцентричних хромосом групи D. Після впровадження методів диференційного забарвлення хромосом було визначено, що в перебудову при даному синдромі залучена хромосома 15. В подальшому було встановлено, що більшість хворих мають різні структурні аномалії хромосоми 15, в основному мікроделеції в проксимальній ділянці довгого плеча (сегменти 15q11.2-q12). В той же час були визначені випадки з типовими ознаками синдрому Прадера-Віллі, але без будь-яких структурних порушень хромосоми 15. Згодом було встановлено, що у таких хворих реєструється **однобатьківська дисомія** (англ. - uniparental disomy - UPD, тобто наявність двох гомологічних хромосом від одного з батьків) хромосоми 15 материнського походження.

Пояснити цитогенетичні знахідки за синдрому Прадера-Віллі вдалося за допомогою молекулярно-генетичного аналізу критичної області хромосоми 15q11.2-q12, залученої до **імпринтингу** - епігенетичного процесу, диференційно маркуючого материнські і батьківські гомологічні хромосоми, що призводить до різного фенотипового прояву мутацій у нащадків, успадкованих від матері чи батька.

У ділянках генома схильних до імпринтингу експресується тільки один з двох алелів - батьківський чи материнський (моноалельна експресія генів), а другий алель пригнічується.

В даний час встановлено, що кандидатним геном даного синдрому є ген поліпептиду-N малого ядерного рибонуклеопроїну (англ. - Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N - SNRPN), який експресується тільки на батьківській хромосомі 15, але не функціонує на материнському гомолозі. Порушення роботи єдиного функціонуючого гена на батьківській хромосомі 15 внаслідок делеції або перебудови критичної області, що містить ген SNRPN, призводить до розвитку синдрому Прадера-Віллі.

У разі однобатьківської делеції хромосоми 15 материнського походження, обидві копії материнських генів являються неактивними, тобто має місце функціональна нулесомія по гену SNRPN, що також призводить до розвитку даного захворювання.

Основні діагностичні ознаки захворювання: слабе ворушіння плода в II триместрі вагітності, м'язова гіпотонія, розумова відсталість, нанізм, ожиріння, гіпогонадотропний гіпогонадизм, маленькі дистальні відділи кінцівок (акромікрія). Відзначаються також гіпопигментація, страбізм, мікрогнатія, доліхоцефалія, мигдалеподібний розріз очей, крипторхізм і гіпоплазія статевого члена у хлопчиків.

Синдром Енгельмана (синдром "щасливої ляльки"). Описано в 1965 р. *Цитогенетична характеристика.* Більшість хворих мають мікрodelеції 15q11-q13, але ця delеція завжди материнського походження. Виявлені також пацієнти з типовим синдромом Енгельмана без мікрodelеції, у яких виявляється однобатьківська дисомія хромосоми 15 батьківського походження.

Основними ознаками захворювання є: незвичайний і частий сміх, специфічне обличчя з гримасою посмішки, повторювані лялькові стереотипні рухи, відсутність мовлення. Відзначається виражена розумова відсталість.

Синдром Вільямса (обличчя "ельфа"). Описаний в 1961 році. Популяційна частота 1:10000.

Цитогенетична характеристика. Виділяють 2 групи хворих з даними синдромом:

- класична форма з delецією 7q11, яка виявляється в 96% випадків;
- більш рідкісна форма, при якій виявляються (в основному, за допомогою молекулярно-цитогенетичних методів дослідження) delеції в хромосомах 11 і 22 - 11q13-q14 та 22q-

Основними діагностичними ознаками синдрому є: незвичайне обличчя, епікант, набряклість вік, короткий ніс з відкритими вперед ніздрями, повні щоки, мікрогенія. Патологія внутрішніх органів включає надклапанний стеноз аорти, дефекти перегородок серця, стеноз легеневої артерії. Розумова відсталість різного ступеня, різноманітні психічні порушення, низький інтелект. З віком захворювання приймає важку форму.

Моногенні захворювання, що супроводжуються хромосомною нестабільністю

Раніше вважалося, що ДНК хромосом еукаріот досить стабільна і змінюється лише в результаті досить рідких мутаційних подій. Однак на теперішній час встановлені нові типи мінливості геному, що відрізняються за частотою і механізмам від звичайного мутаційного процесу. Одним з проявів нестабільності генома на клітинному рівні є хромосомна нестабільність.

В хромосомах людини є досить велика кількість сайт - специфічних ламких ділянок, експресія яких істотно залежить від умов культивування клітин і молекулярна природа яких тільки зараз починає з'ясуватися.

Синдром ламкої X-хромосоми (Синдром Мартіна-Белл)

Як правило, розриви хромосом або пробіли хроматид, що виникають з підвищеною частотою в тих чи інших конкретних хромосомних сегментах (так звані ламкі ділянки або фрагільні сайти хромосом), не пов'язані з будь-якими захворюваннями. Проте, у 1968 р.

C.Lubs описав специфічний цитогенетичний маркер у хворих з розумовою відсталістю. Була визначена наявність специфічного цитогенетичного маркера, що проявлявся в окремих клітинах розривами хроматид в дистальній частині довгого плеча X-хромосоми в сегменті Xq27.3. Пізніше було з'ясовано, що перший клінічний опис сім'ї з синдромом, в якому розумова відсталість була провідною клінічною ознакою, був описаний ще в 1943 р. англійськими лікарями P. Martin і J. Bell.

Синдром ламкої X-хромосоми цікавий своїм незвичним спадкуванням та досить високою популяційною частотою (1 на 1500-3000). Незвичайність спадкування полягає в тому, що тільки 80% чоловіків, носіїв мутантного гена, мають клінічні ознаки захворювання, а решта 20% як клінічно, так і цитогенетично нормальні, хоча після передачі мутації своїм дочкам можуть мати уражених онуків. Цих чоловіків називають трансмітерами, тобто передавачами не експресованого мутантного гена, який стає експресуючим в наступних поколіннях.

Цитогенетична характеристика Синдром Мартіна-Белл характеризується ламкою (фрагільною) X-хромосоною в сегменті Xq27.3, яка виявляється в спеціальних умовах культивування клітин в середовищі з дефіцитом фолієвої кислоти. Фрагільний сайт при цьому синдромі отримав позначення FRAXA. Крім ламкого сайту FRAXA в дистальній частині довгого плеча X-хромосоми в даний час ідентифіковано ще три ламких ділянки - FRAXE, FRAXF і RFAXD. Перші дві пов'язані з аномаліями розвитку, а ламка ділянка RFAXD, розташована поблизу сайту FRAXA, виявляється з частотою 1-2% у нормальних осіб і може призводити до хибно-позитивної діагностики синдрому.

Основними діагностичними ознаками захворювання є: розумова відсталість, прогнатизм, широке обличчя з рисами акромегалії, великі відстовбурчені вуха, макроорхідизм в післяпубертатному періоді, аутизм, гіперкінези, погана концентрація уваги, дефекти мови, більш виражені у дітей. Реєструються також аномалії сполучної тканини з гіпер розтяжністю суглобів і пролапсом мітрального клапана. Відносно повний спектр клінічних ознак мають тільки 60% чоловіків з фрагільною X-хромосоною, 10% хворих не мають лицевих аномалій, 10% мають лише розумову відсталість без інших ознак, а 30% хворих не мають макроорхідизма.

У 1991 році був охарактеризований ген, відповідальний за розвиток даного захворювання. Ген отримав назву FMR1 (англ. - Fragile site Mental Retardation 1 - ламка ділянка хромосоми, пов'язана з розвитком розумової відсталості 1 типу). Було встановлено, що багаторазове збільшення в першому екзоні гена FMR-1 простого тринуклеотидного повтору CGG в призводить до цитогенетичної нестабільності в локусі Xq27.3 і обумовлює основні клінічні прояви. У здорових людей число цих повторів в X-хромосомі коливається від 5 до 52, а у хворих їх кількість становить 200 і більше. Таке явище різкої, стрибкоподібної зміни числа CGG-повторів у хворих отримало назву **експансії числа тринуклеотидних повторів**. Показано, що експансія CGG-повторів істотно залежить від статі нащадка, вона помітно збільшена при передачі мутації від матері до сина. Важливо відзначити, що експансія нуклеотидних повторів є постзиготною подією і виникає на дуже ранніх стадіях ембріогенезу.

Основні клінічні прояви.

Характерна помірна або виражена розумова відсталість, порушення мовного розвитку. Обличчя прямокутної форми з високим виступаючим лобом, тонким довгим носом

та гіперплазією нижньої щелепи. Можуть рееструватись широкі кисті рук, м'язова гіпотонія, аутизм, макроорхізм, а також ожиріння, гінекомастія, гіпоспадія, пролапс мітрального клапану.

У жінок-носіїв можливе зниження інтелекту.

Методи діагностики хромосомних хвороб

Цитогенетичний метод – це метод аналізу хромосом, що ґрунтується на мікроскопічному дослідженні їх структури і кількості.

В той же час, для визначення порушень в хромосомному апараті, пов'язаних зі зміною числа X-хромосом, часто застосовують простий, але досить інформативний **метод дослідження статевого хроматину**.

Проте, діагноз вважається встановленим тільки після проведення **аналізу каріотипу** та визначення хромосомних аномалій. Метод диференційного фарбування хромосом забезпечує ідентифікацію кожної хромосоми людини, що робить можливим його використання для дослідження багатьох типів вроджених аномалій, а також визначення хромосомних аберацій за злоякісної трансформації клітин.

У випадках складних хромосомних перебудов, прихованих делецій з клінічною симптоматикою певного синдрому, пов'язаного з мікроструктурними аномаліями хромосом, наявності маркерних хромосом, необхідно додатково проводити аналіз каріотипу із залученням **молекулярно-цитогенетичних методів** (флуоресцентна *in situ* гібридизація, FISH). Метод молекулярної **флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH)** заснований на здатності хромосомної ДНК утворювати стійкі гібридні молекули з відомими за нуклеотидним складом ДНК (РНК та інш.) - пробами безпосередньо на препаратах фіксованих клітин, хромосом та інтерфазних ядер з подальшим виявленням результату гібридизації по мітці – флуоресцентному сигналу в очікуваному місці.

Основні сфери застосування флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH):

- Клінічна цитогенетика
- Пренатальна діагностика
- Доімплантаційна діагностика
- Онкологія, онкогенетика
- Гематологія

FISH є стандартом в діагностиці мікроделецій, оскільки дані порушення в більшості випадків не можна виявити за допомогою традиційної цитогенетики.

Мікроделеційні синдроми - це генетичні порушення розвитку, пов'язані з невеликими хромосомними делеціями, що зачіпають один або кілька генів.

Контрольні запитання

- 1.Хромосомні захворювання. Етіологія. Приклади поширених хромосомних захворювань.
2. Поняття мутації гену. Мутагени. Мутагенез. Тератогенез.
- 3.Поняття каріотипу. Цитогенетичний аналіз. Показання до дослідження каріотипу.
- 4.Кількісні аномалії каріотипу. Поліплодія, анеуплодія. Приклади.

5. Структурні аномалії каріотипу. Варіанти структурних каріотипів.
6. Хромосомні хвороби. Визначення поняття. Етіологія та класифікація.
7. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі.
8. Патогенез хромосомних хвороб.
9. Загальна характеристика хромосомних хвороб.
10. Геномний імпринтинг. Визначення поняття.
11. Клініко-генетична характеристика синдрому Патау.
12. Клініко-генетична характеристика синдрому Едвардса.
13. Клініко-генетична характеристика синдрому Дауна.
14. Клініко-генетична характеристика трисомії 22.
15. Клініко-генетична характеристика синдрому Шерешевського-Тернера.
16. Клініко-генетична характеристика синдрому Кляйнфельтера
17. Клініко-генетична характеристика полісомій за статевими хромосомами.
18. Клініко-генетична характеристика синдромів часткових анеуплоїдій.
19. Клініко-генетична характеристика мікроцитогенетичних синдромів.
20. Фактори підвищеного ризику народження дітей з хромосомними хворобами.
21. Генетичні основи профілактики спадкової патології. Планування сім'ї.

VI. План та організаційна структура семінарського заняття

п/п	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					30 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		«Актуальність теми»	3 хв.
	<p>1. Ознайомитись з поширеністю та захворюваністю на хромосомну патологію в Україні</p> <p>2. Ознайомитись з сучасними уявленнями про генетичні механізми формування хромосомної патології.</p> <p>3. Пояснювати узгодженість характеру порушень з етапами онтогенезу (гамето-, ембріо-, фетопатія.)</p> <p>4. Знати етіологію, патогенез й цитогенетику хромосомних хвороб.</p> <p>5. Знати типи порушень в хромосомному наборі:</p>			“Навчальні цілі”	25 хв.

	<p>структурні, числові.</p> <p>6. Тракувати каріограми в нормі та при патології.</p> <p>7. Знати особливості клінічних проявів окремих синдромів: Дауна, Патау, Едварда, «котячого крику», Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера.</p> <p>4. Засвоїти зміст, поняття, ефекти хромосомного і геномного імпринтингу.</p> <p>5. Тракувати поняття однобатьківська дисомія та хромосомний поліморфізм.</p> <p>6. Пояснювати генетичну гетерогенність клінічно подібних форм захворювань.</p> <p>7. Вміти на основі отриманих знань та навичок провести клінічне обстеження хворого з хромосомною патологією, призначити необхідне обстеження, провести диференційний діагноз в межах суміжних нозологій.</p>				
II. Основний етап					100 хв.
1.	Контроль вихідного рівня знань, навичок, вмінь:	Виявити рівень засвоєння знань про генетичні механізми формування вродженої і спадкової патології на попередньо забезпечуючих дисциплінах	фронтальне, індивідуальне опитування, тести II рівня, задачі II рівня		
	Формування професійних вмінь та навичок				

<p>1. Знати основні диференційно діагностичні критерії захворювань, класифікацію хромосомної патології та вміти визначати пріоритети в лікуванні окремого хворого з урахуванням супутньої патології.</p> <p>2. Оволодіти навичками обстеження хворого з хромосомною патологією та розпізнавання загальних проявів спадкової патології, визначати тактику обстеження та ведення хворих на хромосомну патологію, інтерпретувати лабораторні тести та додаткові методи обстеження.</p> <p>3. Надати опис фенотипу пацієнта на хромосомну патологію чи особи, яка звернулась для медико-генетичного консультування або оволодіти навичками визначення статевого хроматину як експрес-методу діагностики хромосомної патології. Продемонструвати вміння діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу пацієнта;</p> <p>-</p>	<p>Навчити методам</p> <p>Медико-генетичного обстеження пацієнта, які використовує лікар-генетик в своїй практиці</p>	<p>Метод формування навичок: практичний тренінг</p>	<p>1. Інструкції для формування навичок і вмінь. Обладнання історії хвороби, алгоритми дій, інструменти:</p> <p>2. історії хвороби, лабораторні дані, задачі і тести II-III рівня</p> <p>Метод формування вмінь: професійний тренінг у вирішенні нетипових клінічних ситуацій</p>	
<p>4. Скласти план обстеження та визначити тактику ведення пацієнта з хромосомним синдромом</p>			<p>Алгоритми для формування професійних навичок, історії хвороби, задачі і тести II-III рівня</p>	
			<p>Алгоритми, інструкції для</p>	

				формування професійних вмінь, історії хвороби, листки призначень	
III. Заключний етап					50 хв.
	Контроль та корекція рівня професійних навичок і вмінь			навичок: індивідуальний контроль вмінь: рішення нетипових задач та тестів III рівня	15 хв.
				Результати клінічної роботи: оформлення первинного огляду, заповнення, плану обстеження курованого хворого, Задачі, тести III рівня	
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей			Аналіз і оцінка результатів клінічної роботи	30 хв.
	Домашнє завдання (основна і додаткова література по темі)				5 хв.

VII. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАНЯТТЯ:

6.1. Матеріали контролю базисної (вихідного рівня) підготовки студентів:

тестові завдання (додаються).

6.2. Матеріали для методичного забезпечення основного етапу заняття:

історії хвороби, таблиці, набори аналізів, лікарські засоби.

6.3. Матеріали для заклучного етапу заняття: набір тестових завдань, клінічних ситуаційних задач II-III рівня засвоєння (додаються).

6.4. Матеріали для методичного забезпечення самопідготовки студентів. Викладені у відповідних методичних вказівках.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Які методи дослідження дозволяють верифікувати діагноз хромосомної хвороби?

- А.Клініко-генеалогічний, біохімічний
- Б.Клініко-генеалогічний, визначення статевого хроматину
- В.Визначення статевого хроматину, дерматогліфічний метод
- Г.Дерматогліфічний, біохімічний
- Д.Цитогенетичний, молекулярно-цитогенетичні**

2. Що таке плейотропія?

- А. Декілька генів контролюють прояв однієї ознаки
- Б. Один ген впливає на прояв декількох ознак**
- В. Зчеплене успадкування декількох ознак
- Г. Множинність прояву одного гена
- Д. Все перераховане невірно

3. Які хромосоми не зустрічаються у людини?

- А. Метацентричні
- Б. Субметацентричні
- В. Телоцентричні**
- Г. Акроцентричні

4. Який хроматин є функціонально активним?

- А. Весь хроматин
- Б. Еухроматин**
- В. Гетерохроматин
- Г. Все перераховане вірно
- Д. Все перераховане невірно

5. Множинні прояви гену, коли мутація в ньому обумовлює в тій чи іншій мірі декілька ознак, одержало назву:

- А. Пенетрантності
- Б. Експресивності
- В. Плейотропії**
- Г. Полігенії
- Д. Все перераховане невірно

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. Як проявляються хромосомні та геномні мутації у людини?

- А. Генні хвороби людини
- Б. Хромосомні хвороби людини
- В. Порушення репродуктивної функції**
- Г. Ізольовані вроджені вади розвитку
- Д. Множинні вади розвитку

2. Які фактори викликають мутації у живих організмів?

- А. Фізичні фактори
- Б. Біологічні фактори
- В. Хімічні фактори
- Г. Іонізуюче випромінювання, пестициди, віруси
- Д. Соціальні фактори

3. Що таке модифікаційна мінливість?

- А. Зміни структури гену

- Б. Зміни структури хромосоми
- В. Зміни геному
- Г. Зміни фенотипу організму в межах норми реакції в конкретних умовах зовнішнього середовища**
- Д. Все перераховане невірно

4. **Виберіть з наведених нижче механізми комбінаційної мінливості:**

- А. Рекомбінація хромосом у мейозі
- Б. Рекомбінація хромосом у мітозі
- В. Рекомбінація генів та хромосом у мітозі
- Г. Нові комбінації генів у мейозі
- Д. Рекомбінація генів та хромосом у мейозі**

5. **Які Ви знаєте мутагени фізичної природи?**

- А. Радіоактивні речовини**
- Б. УФ-промені**
- В. Всі види іонізуючого випромінювання**
- Г. Вібрація**
- Д. Зміни атмосферного тиску

Задачі

1. **Яка ймовірність народження гомозиготи по рецесивному гену при шлюбі двох гетерозиготних батьків (за законами Менделя)?**

- А. 0%
- Б. 25%**
- В. 50%
- Г. 75%
- Д. 100%

2. **Яка ймовірність народження гомозиготи по рецесивному гену при шлюбі гомозиготи за домінантним геном та гетерозиготи (за законами Менделя)?**

- А. 0%**
- Б. 25%
- В. 50%
- Г. 75%
- Д. 100%

3. **Яка ймовірність народження гомозиготи по рецесивному гену при шлюбі гомозиготи за рецесивним геном та гетерозиготи (за законами Менделя)?**

- А. 0%
- Б. 25%
- В. 50%**
- Г. 75%
- Д. 100%

4. **Яка ймовірність народження дитини з групою крові А(II), якщо у матері О(I), а у батька В(III)?**

- А. 0%**
- Б. 25%
- В. 50%

- Г. 75%
- Д. 100%

5. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А(II), якщо у матері О(I), а у батька АВ(IV)?

- А. 0%
- Б. 25%
- В. **50%**
- Г. 75%
- Д. 100%

6. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А(II), якщо у обох батьків та ж сама група крові і вони є гетерозиготами?

- А. 0%
- Б. 25%
- В. 50%
- Г. **75%**
- Д. 100%

7. Чи є ймовірність народження дитини з групою крові 0(I), якщо у матері А(II), а у батька В(III)?

- А. Так
- Б. Ні

8. Яка ймовірність народження хворого хлопчика у фенотипово здорових батьків, якщо мати є гетерозиготним носієм при Х-зчепленому рецесивному типі успадкування захворювання?

- А. 25% всіх дітей
- Б. 50% всіх дітей, 25% всіх хлопчиків
- В. 25% всіх хлопчиків
- Г. **50% всіх хлопчиків, 25% всіх дітей**

9. Ймовірність бути гетерозиготним носієм патологічного гену для здорової людини, у якої мати і батько - гетерозиготні носії рецесивного аутосомного гена, дорівнює:

- А. 1/4
- Б. 1/3
- В. 2/3
- Г. **1/2**
- Д. 3/4

10. Ймовірність бути гетерозиготою для нащадка, якщо один із батьків гомозигота, а другий - гетерозигота, дорівнює:

- А. 1/4
- Б. 1/3
- В. 2/3
- Г. **1/2**
- Д. 3/4

VI .ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

Навчальна:

1. Медична генетика: Підручник /За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
2. Медична генетика. Підручник для вузів. В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова. — Одеса, ОДМУ, 2005
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР -Медиа, 2011. – 582 с.
4. Медична генетика: Підручник /За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
5. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

Наукова:

1. В.П. Пузырев, В.А.Степанов. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск, 1998.
2. Ф. Фогель. А. Мотульски. Генетика человека. М.:Мир, в 3-х томах,1990.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е издание. 2007. - 448с.

Навчально-методична література:

а) **навчальна** (основна і додаткова):
ДОДАТКОВА

1. В.П. Пузырев, В.А.Степанов. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск, 1998.
2. Геномика - медицине. Научное издание/ под ред. Академіка РАМН В.И. Иванова и академіка РАН Л.Л. Киселева. – М: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 392 с.
3. Ф. Фогель. А. Мотульски. Генетика человека. М.:Мир, в 3-х томах,1990.
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б.. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: Клинико-биологические аспекты. – М.: ИД «Медпрактика - М», 2008, 300 с.
5. Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. – М., «Триада-Х», 2004 г.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е издание. 2007. - 448с.

Методична:

1. Використання метода полімеразної ланцюгової реакції в клінічній практиці. Моїсеєнко Р.А., Гречаніна О.Я., Здибська О.П., Гусар В.А., Василенко Ю.В.- Харків, ХДМУ-2005.
2. Кравченко О.В, Сорокман Т.В., Ясніковська С.М., Ластівка І.В. Тестовий контроль з основних питань медичної генетики в акушерстві та педіатрії. - Чернівці: Медакадемія, 2004. - 60 с.
3. Дьякова Т.Є. Збірник задач з загальної та мед. генетики. – Чернівці, 1996.

4. Алгоритм управління профілактикою природженої патології на рівні первинної медико-санітарної допомоги: (Мет.рек.)/Укл. Рудень В.- Львів.: Львів. Держ. Мед. ун-т. – 2002. – 24 с.
5. Первинна профілактика вродженої і спадкової патології: (Мет.рек.)/Укл. Тимченко О. та ін. – К.: Ун-т гігієни та мед. екол. Ім. О.М.Марзаєва, 2001. – 27 с.
6. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б. Геномний імпринтинг та хвороби імпринтингу: Методичні рекомендації. – Харків, 1997.- 14с.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №4</i>	Мітохондріальна патологія. Хвороби зі спадковою схильністю
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. Актуальність теми

Досягнення генетики, біохімії та морфології, сприяли визначенню серед раніше недиференційованих патологічних станів нового класу захворювань, обумовлених дефектами структури і функції мітохондрій, що призводить до недостатності енергетичного забезпечення клітин, тканин та органів. Таки патологічні стани одержали назву “хвороби клітинної енергетики” або “мітохондріальні хвороби”. Мітохондріальні захворювання (МТЗХ) відрізняються винятковою генетичною гетерогенністю та клінічною поліморфністю. На сьогодні до класу мітохондріальних хвороб відносять досить широкий спектр хвороб нервової, м'язової, серцево-судинної та ендокринної систем, органа зору, нирок та ін. Мітохондріальні хвороби набули великої актуальності для генетиків, педіатрів, невропатологів та інших фахівців в силу тяжкості клінічних і біохімічних проявів, важкого прогресивного перебігу, низької ефективності терапії та високого ризику повторення патології в родині. Тому студент повинен знати основні ознаки мітохондріальних захворювань, діагностичні критерії окремих мітохондріальних хвороб, основні принципи лікування цієї групи захворювань.

Метою вивчення теми є необхідність отримання базових знань, без яких неможливо зрозуміти складний механізм розвитку мітохондріальної патології, що виникає внаслідок генетичних мутацій у мітохондріальній та ядерній ДНК.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати етіологію та патогенез мітохондральних захворювань.
2. Знати принципи класифікації мітохондральних захворювань.
3. Знати загальну характеристику мітохондральних захворювань.
4. Знати загальні принципи діагностики мітохондральних захворювань.
5. Розпізнавати клінічні прояви мітохондральних захворювань (синдроми Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, Лебера, Пірсона, NARP).