



Лекцію підготував кандидат  
біологічних наук  
доцент Павліченко Віктор  
Іванович  
[medbio@zsmu.zp.ua](mailto:medbio@zsmu.zp.ua)

Запоріжжя  
2017

*Лекція № 9. ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ.  
ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ МЕТОД ЇХ ДІАГНОСТИКИ*

- 1) Цитогенетичний метод
  - а) каріотипування
  - б) метод статевого хроматину
- 3) Хромосомні хвороби
- 4). Медико – генетичне консультування.  
Профілактика спадкових хвороб

## Цитогенетичний метод

Цитогенетичний аналіз дозволяє записувати діагноз спадкового захворювання у вигляді каріотипічної формули.

Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури й кількості хромосом. Він набув широкого застосування в 20-х роках ХХ ст., коли було отримано перші відомості про кількість хромосом у людини. У 30-х роках були ідентифіковані перші 10 пар хромосом. У 1956 р. шведські вчені Дж.Тийо і А.Леван вперше довели, що в людини 46, а не 48 хромосом.

**Цитогенетичний метод – це метод дослідження хромосом для визначення каріотипу (каріотипування) та статевого хроматину**



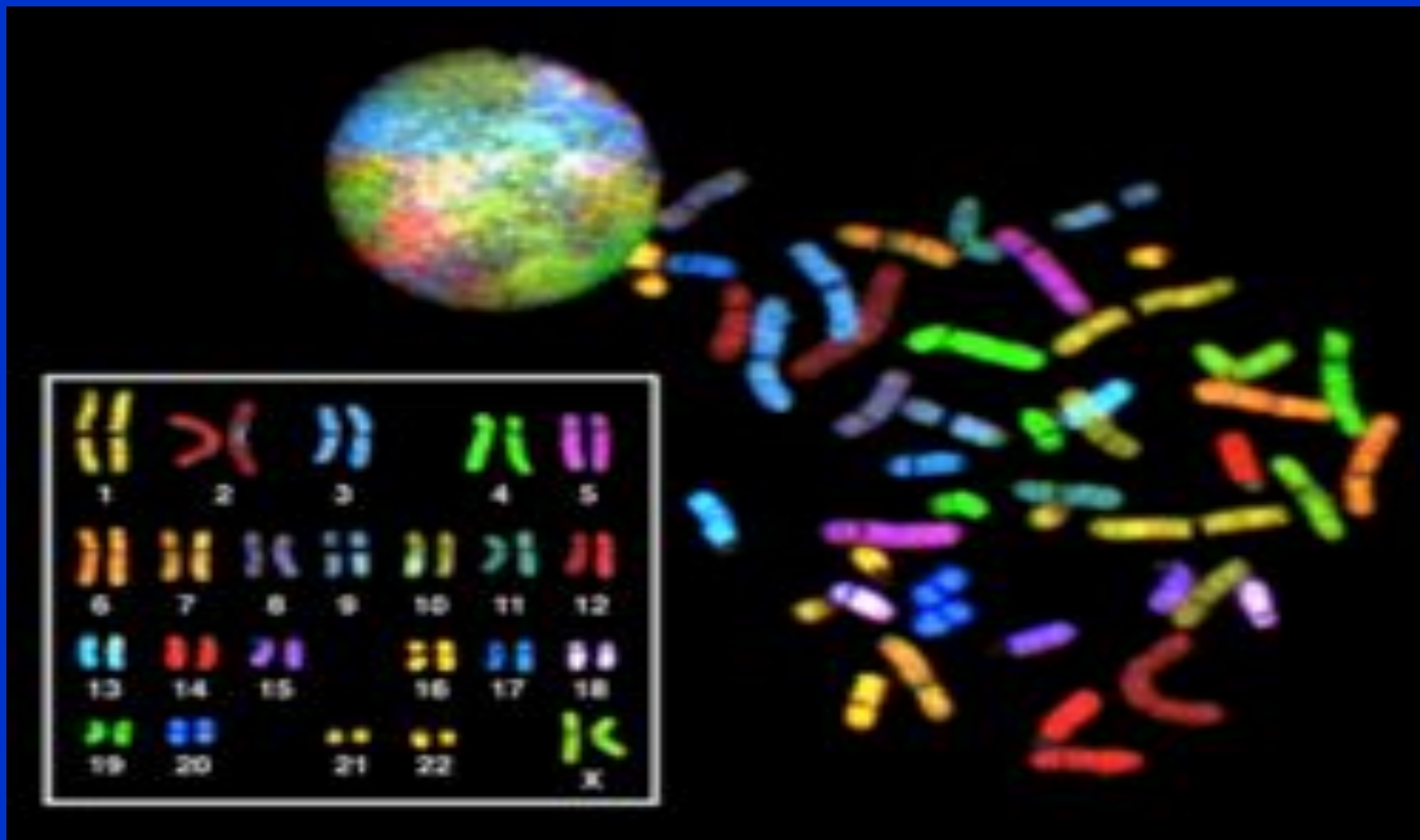
**Каріотипування використовують для:**

- 1) діагностики хромосомних захворювань;
- 2) діагностики пухлин;
- 3) складання карт хромосом;
- 4) вивчення мутаційного процесу в людських популяціях;
- 5) розв'язання деяких еволюційних питань.

## Методика каріотипування непрямим методом:

- 1) венозну кров центрифугують, виділяють **лейкоцити**;
- 2) їх вміщують в поживне середовище з **фітогемаглютиніном** (стимулює поділ клітин);
- 3) після інкубації в термостаті до суспензії додають **колхіцин** (зупиняє поділ лейкоцитів на стадії метафази);
- 4) додають **гіпотонічний розчин**, центрифугують;
- 5) препарат **фіксують, фарбують, вивчають під світловим мікроскопом**;
- 6) **фотографують** і вирізають хромосоми, систематизують за **Денверською класифікацією**

Набір хромосом (праворуч) і систематизований жіночий каріотип 46 XX (ліворуч). Одержано методом спектрального каріотипування.



## Правила запису каріотипів людини:

1. На початку генетичної формули вказують загальне число хромосом в каріотипі, потім статеві хромосоми. Наприклад,  $46,XX$  – каріотип здорової жінки;  $46,XY$  – каріотип здорового чоловіка;  $47,XXY$  – каріотип чоловіка із синдромом Клайнфельтера.
2. Додаткова аутосома позначається знаком “+” та відповідним номером. Наприклад,  $47,XY,21+$  – чоловічий каріотип з додатковою 21 хромосомою (синдром Дауна).
3. Відсутність хромосоми позначається знаком “-” та відповідним номером. Наприклад,  $45,XY,21-$  – чоловічий каріотип з моносомією 21.
4. Плечі хромосом позначають через “p” (коротке плече) та “q” (довге плече).
5. Транслокація позначається через “t” з розшифровкою в дужках. Наприклад,  $45,XX,t(14+21)$  – жінка-носіє збалансованої транслокації 14/21.
6. Мозаїцизм позначається через дріб. Формула  $45,XO/46,XX$  означає, що жінка-мозаїк за синдромом Шерешевського-Тернера.



## Тест на статевий хроматин

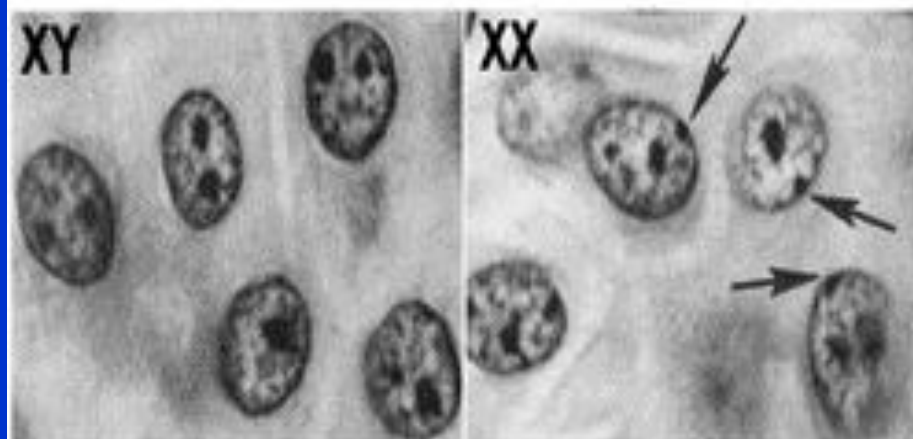
Поряд з вивченням мітотичних хромосом певного діагностичного значення набуває спостереження інтерфазних клітин. Відмінною ознакою жіночої статі є вміст в інтерфазних ядрах статевого хроматину або тілець Барра. У 1949 р. Барр і Бертрам при вивченні нервових клітин кішки виявили в ядрах невеличке інтенсивно забарвлене тільце. Пізніше було доведено, що воно міститься тільки в ядрах клітин самок і його можна розглядати як ознаку, що відрізняє клітини самок від клітин самців. Це тільце отримало назву статевий хроматин або тільце Барра. Статевий хроматин міститься тільки в ядрах клітин самок тварин, які мають X-хромосоми. Після забарвлення ця грудочка хроматину розташована поблизу ядерця, біля ядерної оболонки або лежить вільно в каріоплазмі. Локалізація статевого хроматину всередині ядра відносно постійна для клітин певного типу тканин. Встановлено, що статевий хроматин є не що інше, як одна із X-хромосом, яка під час інтерфази перебуває в гетеропікнотичному стані. На стадії бластоцисти одна із X-хромосом, материнського або батьківського походження, інактивується.

## **Вивчення статевого хроматину проводять для:**

- 1) діагностики хромосомних захворювань, обумовлених дисбалансом статевих хромосом;*
- 2) визначення статі плода за клітинами амніотичної рідини;*
- 3) визначення статі при гермафродитизмі;*
- 4) при вивченні пухлин статевих органів;*
- 5) при безплідді у чоловіків і жінок*

## **X-хроматин**

**(тілеце Барра)** – це спіралізована, генетично неактивна X-хромосома. Кількість тілець Барра в ядрах соматичних клітин = кількість X-хромосом в каріотипі – 1.



### **•Методика визначення статевого хроматину:**

1) шпателем отримують зіскрібок зі слизової порожнини рота і розміщують на предметне скельце; 2) фіксують 15-20 хв. у 96 % етанолі; 3) на підсушений мазок наносять 1-2 краплі розчину ацеторсеїну; 4) накривають покривним скельцем та вивчають під світловим мікроскопом (інтерфазні ядра).

**Хромосомні хвороби** – це велика група спадкових хвороб, основою яких є хромосомні або геномні мутації.

**Етіологічними чинниками** хромосомної патології є всі види хромосомних мутацій і деякі геномні мутації. У людини виявлені тільки три типи геномних мутацій: тетраплоїдія, триплоїдія та анеуплоїдія.

Хромосомні хвороби поділяються залежно від типу мутацій, на синдроми, зумовлені числовими (поліплоїдії, анеуплоїдії) або структурними змінами (делеції, інверсії, транслокації, дуплікації) хромосом.

Хромосомні хвороби характеризуються множинними ураженнями без певної патогенетичної ланки.

Якщо мутація виникла в зародкових клітинах, тоді виділяють повну форму хвороби, якщо нерозходження хромосом або структурна аберація з'явилися на різних стадіях дроблення зиготи, – розвиваються мозаїчні форми.

## *Чи знаєте ви, що ...*

- 10% хвороб людини зумовлені патологічними генами*
- один из 150 новонароджених*
- має структурні або числові*
- порушення хромосом*
- одна из 10 гамет людини*
- несе генетичні порушення*



## **Діагностичні ознаки хромосомних аномалій (Сміян І.С., 2003)**

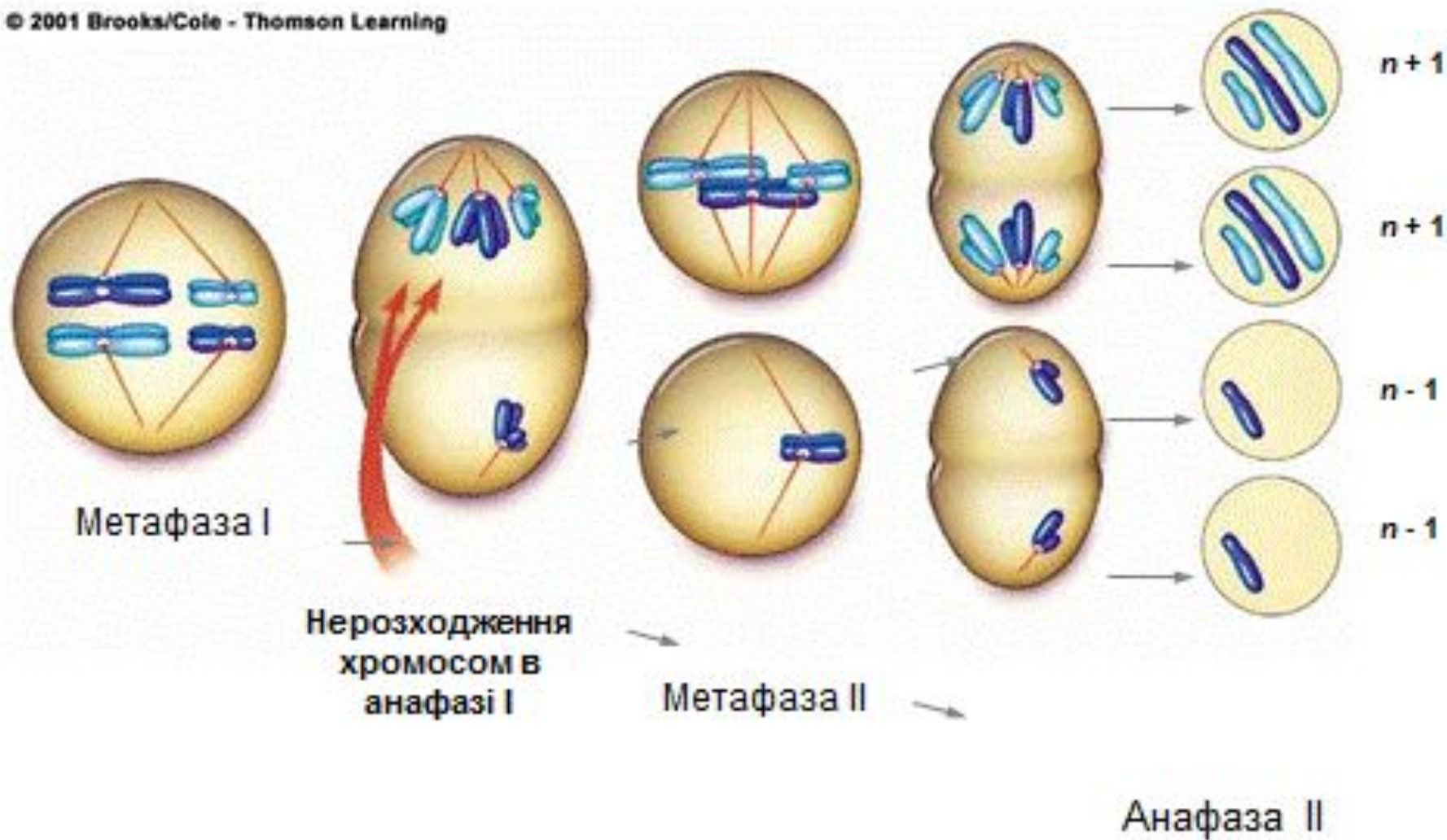
**А – комплекс ознак, що дозволяють запідозрити хромосомну аномалію:** клишоногість, ряд аномалій внутрішніх органів (серця, легень, нирок); фізичний недорозвиток, ряд дизморфій мозкового і лицевого черепа.

**В – ознаки, які зустрічаються в основному при певних хромосомних захворюваннях.** Зокрема, при трисомії 18-ї хромосоми (синдром Едвардса) – це доліхоцефалія (89,6 %), флексорне положення кистей (96,1%), “стопа-гойдалка” (76,2 %). При трисомії 13-ї хромосоми (хвороба Патау) – це щілина верхньої губи і піднебіння (67,5 %), флексорне положення кистей (44,4%).

**С – ознаки, характерні лише для окремих хромосомних аномалій:** крик кішки при синдромі 5р-.

# Нерозходження хромосом в мейозі

© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning



Частота трисомії 21 серед новонароджених становить 1:650-1:800, у популяції – 1:4000. Це найчастіша трисомія за автосомами серед життєздатних новонароджених. Синдром Дауна складає від 5 до 15 % хворих з розумовою відсталістю. Співвідношення хворих хлопчиків та дівчаток дорівнює 1:1. Частота захворювання дітей з синдромом Дауна залежить від віку матері. У жінок після 35 років суттєво зростає частота народження дітей із трисомією 21.

За літературними даними протягом 15 років (1982-1997 роки) у зв'язку із зменшенням у 2 рази числа жінок, що народжували після 35 років, у Білорусії та Росії кількість дітей із синдромом Дауна зменшилась на 17-20 %. На частоту народження пацієнтів з трисомією 21 не впливають статеві, расові, географічні та популяційні відмінності.





**1866 році вперше описаний John Langdon Down.**

**У 1959 році було відкрито, що в основі даного синдрому є трисомія 21.**

**95% хворих синдромом Дауна мають трисомії, решту - транслокації.**

**90 - 95 % хворих отримали зайву 21 хромосому від матері.**

**1 - 3 % мозаїки. При мозаїцизмі батьків генетичний ризик варто вважати близьким до 30 %**

## Критерії діагностики синдрому Дауна:

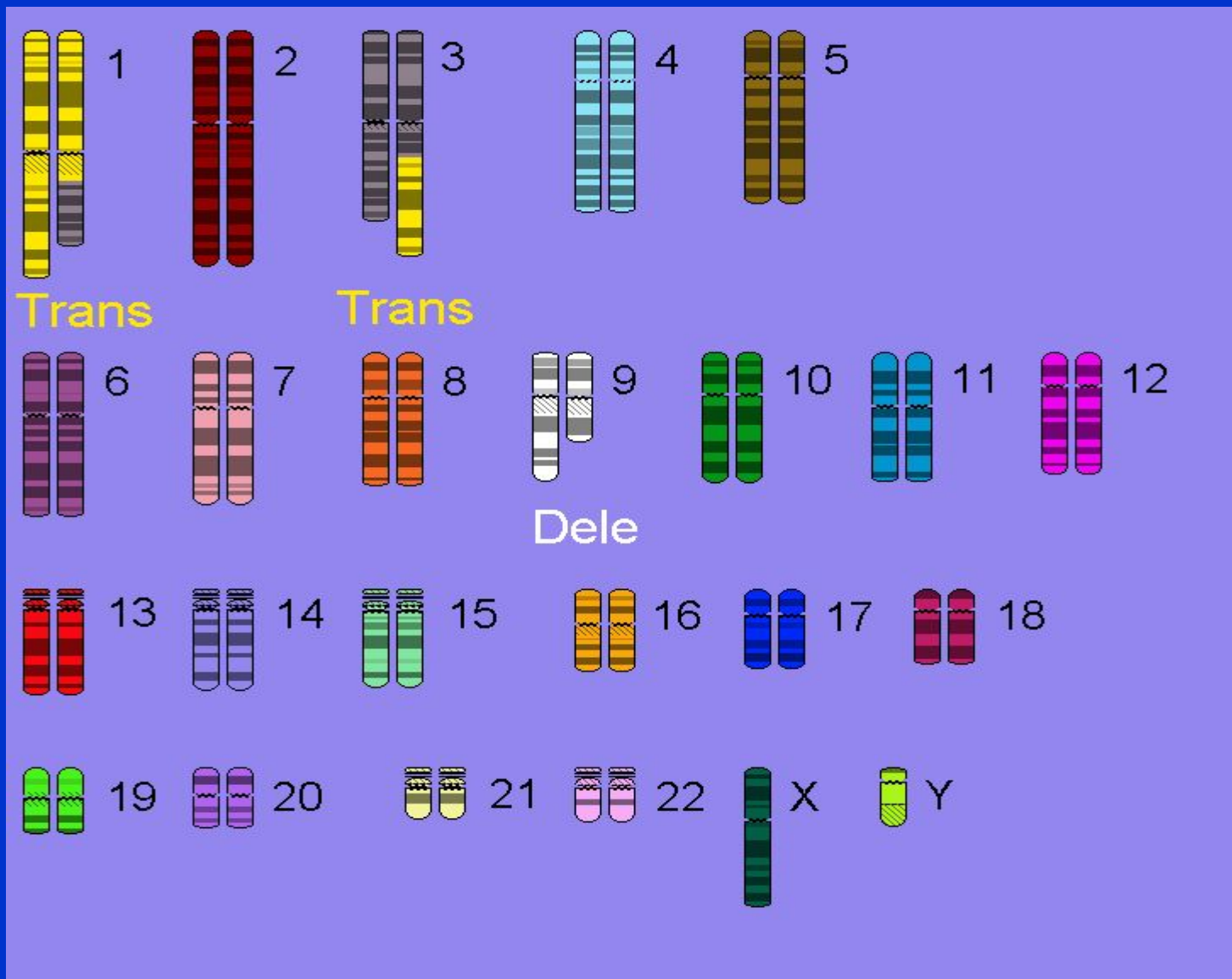
- Сплющення профілю обличчя 90 %.
- Відсутність рефлексу Моро 85 %.
- М'язова гіпотонія 80 %.
- Монголоїдний розріз очей 80 %.
- Надлишок шкіри на шиї 80 %.
- Гіперрухомість суглобів 80 %.
- Диспластичний таз 70 %.
- Диспластичні вуха 60 %.
- Клинодактилія мізинця 60 %.
- Чотирিপальцева згинальна складка долоні 45 %.

# Синдром Едвардса



- 1) каріотип: 47, XX, +18; 47, XY, +18
- 2) частота: 1/5000 новонароджених;
- 3) довгий вузький череп;
- 4) мале підборіддя (мікрогнатія);
- 5) низько розташовані, деформовані вуха;
- 6) короткі пальці, полідактилія, «стопа-гойдалка» (фото);
- 7) порушення дерматогліфіки;
- 8) вади серця, аномалії внутрішніх органів, статеві системи;
- 9) життєздатність: < 1 року

# ХРОМОСОМИ ЛЮДИНИ З ДЕЛЕЦІЯМИ ТА ТРАНСЛОКАЦІЯМИ



## Синдром “котячого крику”

- 1) каріотип: **46,XX,5p-; 46,XY,5p-**
- 2) плач, що нагадує крик кішки;
- 3) низько розташовані, деформовані вуха;
- 4) місяцеподібне обличчя, антимонголоїдний розріз очей;
- 5) розумова відсталість;
- 6) життєздатність: < 10 років
- 7) Частота 1:45000



## Синдром Енджельмана (Angelman's syndrome)

частота 1:20000

- 1) мікроделеція материнської хромосоми 15 **46,XX,15(q11—q13)-**;
- 2) характеризується рвучкими маріонеткоподібними рухами, безпричинним сміхом (“щаслива лялька”);
- 3) розумова відсталість.

## Синдром Прадера-Віллі



- 1) мікроделеція батьківської хромосоми 15 **46,XY,15(q11—q13)-** ;
- 2) частота 1:10 000-120 000
- 3) низький зріст, заокруглене обличчя, мигдалеподібні очі, низьке чоло;
- 4) недостатність м'язового тонусу (гіпотонія);
- 5) ожиріння;
- 6) гіпогонадізм, крипторхізм, гіпоплазія статевих органів, безпліддя;
- 7) скорочення тривалості життя, обумовлене ускладненнями ожиріння (цукровий діабет, дихальна недостатність).

**Синдром Шерешевського-Тернера** характеризується каріотипом 45,ХО. Це єдина форма моносомії, яка сумісна з життям у людини. Частота синдрому серед новонароджених дівчаток становить 1:2000. Захворювання описали М.О. Шерешевський у 1925 р. та Тернер у 1938 році.

Хворіють тільки особи жіночої статі. З боку статевої системи спостерігається відсутність або недорозвинені яєчники (аплазія, гіпоплазія гонад), гіпоплазія матки та маткових труб, первинна амеорея, недорозвинені молочні залози, збільшена відстань між сосками. Хворі мають характерний вигляд: коротка шия з двобічними крилоподібними складками, у новонароджених лімфатичний набряк стоп, гомілок, китиць та передпліч. Характерний в'ялий вираз обличчя, напівопущені повіки і кути рота (“обличчя сфінкса”). Ріст жінок на 20-30 см нижче середнього. Хворі з синдромом Шерешевського-Тернера є безплідними.



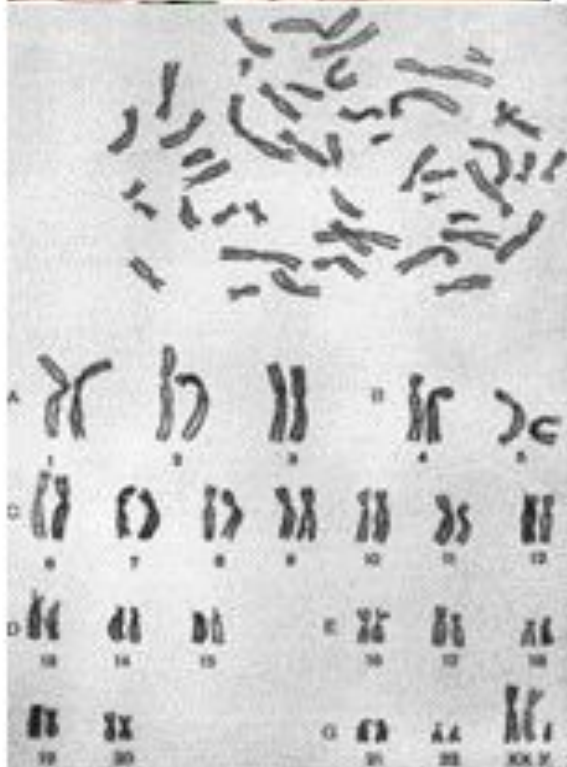
## Синдром Шерешевського-Тернера

- 1) каріотип:  $45, X0$
- 2) частота:  $1/2000$  новонароджених;
- 3) низький зріст (в середньому  $140,8$  см);
- 4) крилоподібні складки на шиї;
- 5) низька межа росту волосся на потилиці;
- 6) недорозвинені молочні залози;
- 7) недорозвинені яєчники;
- 8) як правило, нормальний розумовий розвиток;
- 9) безпліддя





# Синдром Клайнфельтера



- 1) каріотип: **47, ХХУ**
- 2) частота: 1:500 - 1:1000 новонароджених;
- 3) довгі кінцівки, великі кисті та стопи;
- 4) вузькі плечі, широкий таз (євнухоподібна статура);
- 5) гінекомастія (можуть бути розвинені молочні залози);
- 6) малі яєчка, азооспермія (відсутність сперматозоїдів у сім'яній рідині);
- 7) безпліддя



## **Синдром полісомії Y**

- 1) *каріотип: 47, XYY*
- 2) *частота: 1/1000 новонароджених; 1/10 чоловіків, які вищі 2м;*
- 3) *високий зріст;*
- 4) *низький інтелект;*
- 5) *підвищена агресивність, істеричноподібні прояви;*
- 6) *репродуктивна здатність не порушена*

## Профілактика спадкових захворювань

Під *первинною профілактикою* розуміють такі заходи, які повинні запобігти зачаттю та народженню хворої дитини. Основні напрямки:

1. Охорона довкілля дозволить зменшити кількість спонтанних та індукованих мутацій (радіаційної, хімічної та біологічної природи).
2. Здоровий спосіб життя, зокрема не вживання алкоголю, зменшить кількість генеративних мутацій що призводять до неповноцінності гамет.
3. Поширення медико-генетичних знань серед лікарів та населення дозволить вчасно діагностувати та направляти хворих у медико-генетичні консультації.
4. Заборона родинних шлюбів. В таких сім'ях частіше народжуються діти із рецесивними генними захворюваннями, оскільки більшість генів у нащадків переходить у гомозиготний стан.
5. Народжувати дітей у віці до 35 років рекомендується у зв'язку із збільшенням ризику ймовірності народження хворої дитини у жінок з хромосомними захворюваннями, у чоловіків з деякими генними хворобами (ахондроплазія, синдром Марфана).

# Профілактика спадкових захворювань

(продовження)

6. Обстеження сімей, де є народжені діти із спадковою патологією у медичних консультаціях з наступною рекомендацією щодо подальшого планування народжуваності.

7. Пренатальна діагностика спадкових захворювань шляхом УЗД, амніоцентезу, визначення концентрації а-фетопротейну у сироватці вагітної (вона знижена в крові жінок, що виношують плід із синдромом Дауна).

8. Преімплантаційна діагностика при якій за допомогою маткового лаважа отримують ще не імплантований зародок в період 90-130 годин після запліднення. Після імплантації зародка в матку успішна вагітність можлива у 50 %.

9. Відмова від народження дитини при високому (20 %) ризику народження хворої дитини.

# Медицина генетика в Україні

- 1929 рік.** Створено першу у світі медико-генетичну консультацію (*С.М. Давиденков, генетик, невропатолог, м.Харків*)
- 1966 рік.** Створена перша лабораторія медичної генетики та цитофізіології (*О.Г. Гап, директор Київського НДІ педіатрії, акушерства та гінекології*)
- 1965 р.** Відкрита медико-генетична лабораторія при кафедрі акушерства і гінекології ХДМІ (*О.Я. Гречаніна, доктор медичних наук, професор*), яка в 1983 р. перетворилася в Харківський міжобласний медико-генетичний центр, а у 2000 р. – центр клінічної генетики і пренатальної діагностики.
- 1968 рік.** Створено першу в Україні медико-генетичну консультацію (*Київський НДІ педіатрії, акушерства та гінекології*).
- 1976 р.** Видані перші рекомендації медико-генетичної служби.
- 1980 р.** Вперше створено інститут спадкової патології у м.Львові (*О.З. Гнатейко, доктор медичних наук, професор, академік АН Вищої школи*)
- 1988 р.** Запропонована програма медико-генетичної служби в Україні, яка була затверджена наказом МОЗ України.

**Бажаю успіху!**