

Хромосомные

мутации

(= хромосомные aberrации)

Заболевания, вызванные

хромосомными

aberrациями

# Изменчивость

**Ненаследственная  
(фенотипическая,  
модификационная)**

**Наследственная  
(генотипическая)**

**Мутационная**

**Комбинативная**

**Генные**

**Хромосомные  
(хромосомные  
абerrации)**

**Геномные**

**Внутрихромосомные  
(интрахромосомные)**

**Межхромосомные  
(интерхромосомные)**

**Полиплоидия**

**Гетероплоидия**

**Автополиплоидия**

**Аллополиплоидия**

# Мутации

Генные

Хромосомные  
(хромосомные  
абберации)

Геномные

Генные  
болезни

Хромосомные (молекулярные)

болезни

**Мутации** – наследуемые изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных признаков организма.

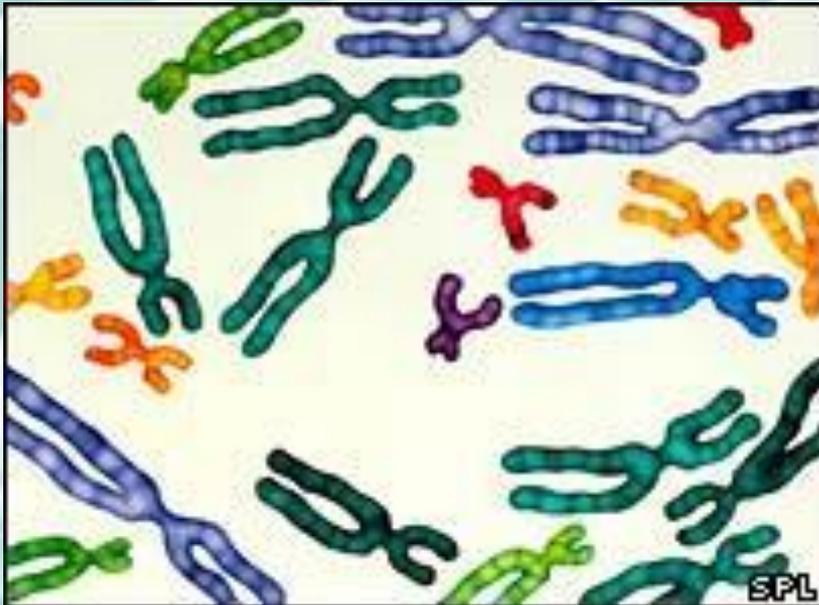
**Мутагенез** – процесс возникновения мутаций.

**Мутагены** – факторы, приводящие к возникновению мутаций.



**Хромосомные болезни – большая группа врожденных наследственных болезней, клинически характеризующихся множественными врожденными пороками развития. В их основе лежат хромосомные или геномные мутации.**

**Эти два разных типа мутаций для краткости объединяют общим термином «хромосомные аномалии».**



Хромосомная мутация (= абберация) — изменение в структуре хромосомы.

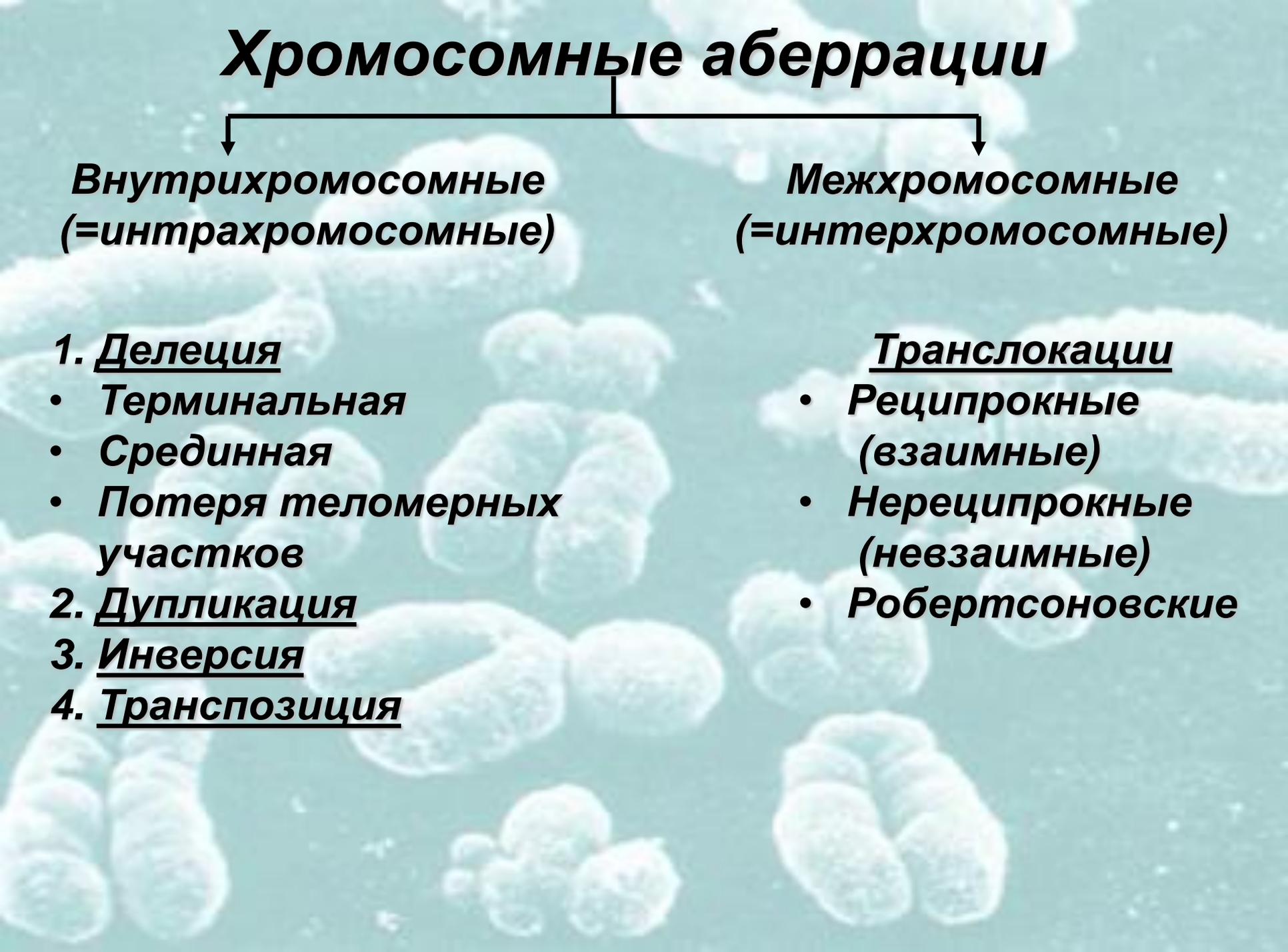
Хромосомная аномалия — обобщенное название любого типа хромосомных мутаций.

**Основная причина возникновения различных хромосомных мутаций – разрывы хромосом и хроматид и воссоединения в новых сочетаниях.**

**Хромосомные мутации приводят к изменению функционирования генов.**



# Хромосомные aberrации



**Внутрихромосомные  
(=интрахромосомные)**

**1. Делеция**

- Терминальная
- Срединная
- Потеря теломерных участков

**2. Дупликация**

**3. Инверсия**

**4. Транспозиция**

**Межхромосомные  
(=интерхромосомные)**

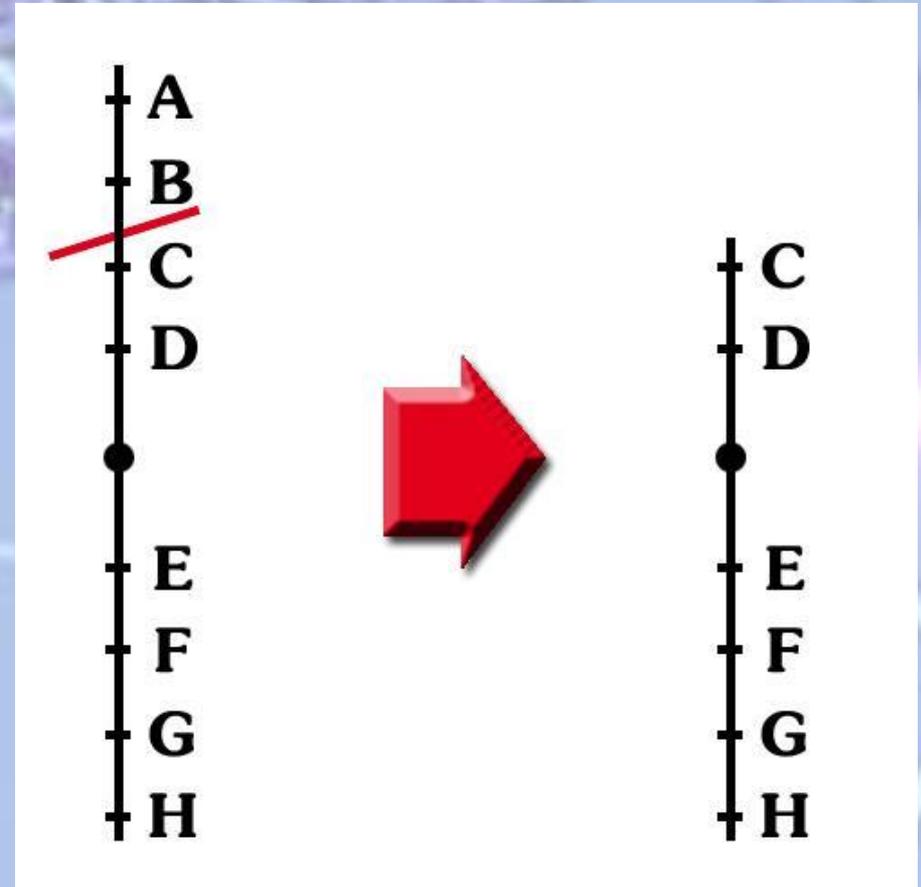
**Транслокации**

- Реципрокные (взаимные)
- Нереципрокные (невзаимные)
- Робертсоновские

# 1. Делеция

**а) Терминальная Deficiency (=концевая)  
(потеря концевых участков)**

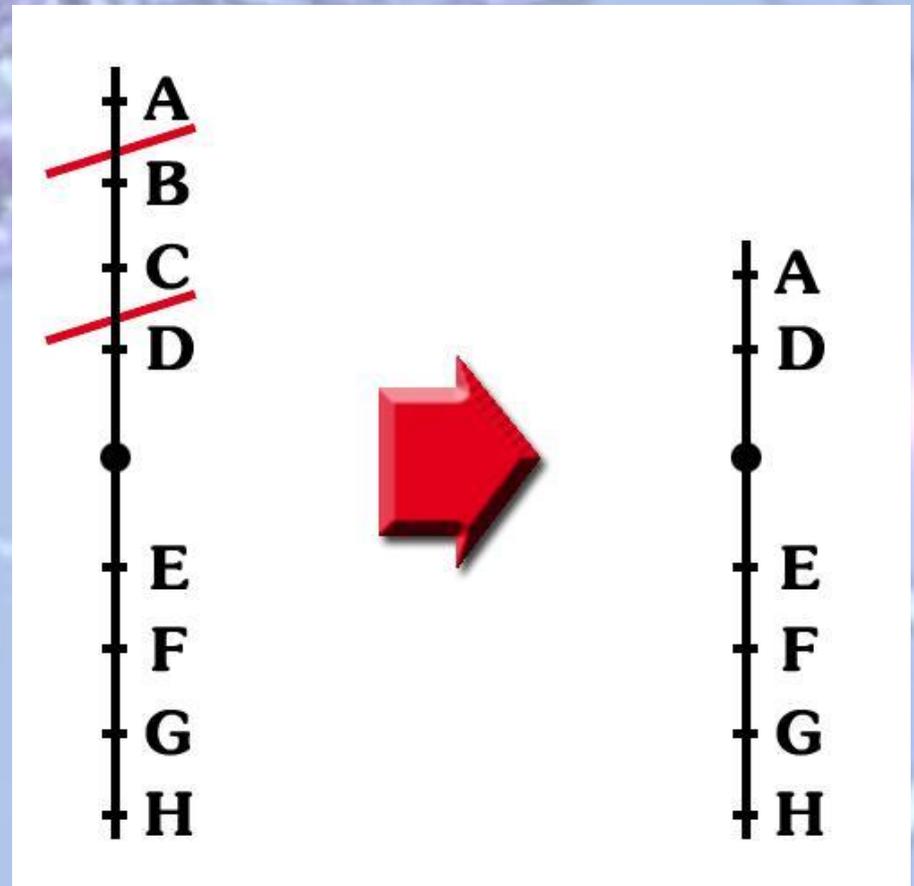
**Возможна при  
одиночном разрыве.**



# 1. Делеция

**б) Срединная ( = интерстициальная )**

**Возможна при  
двойном разрыве.**

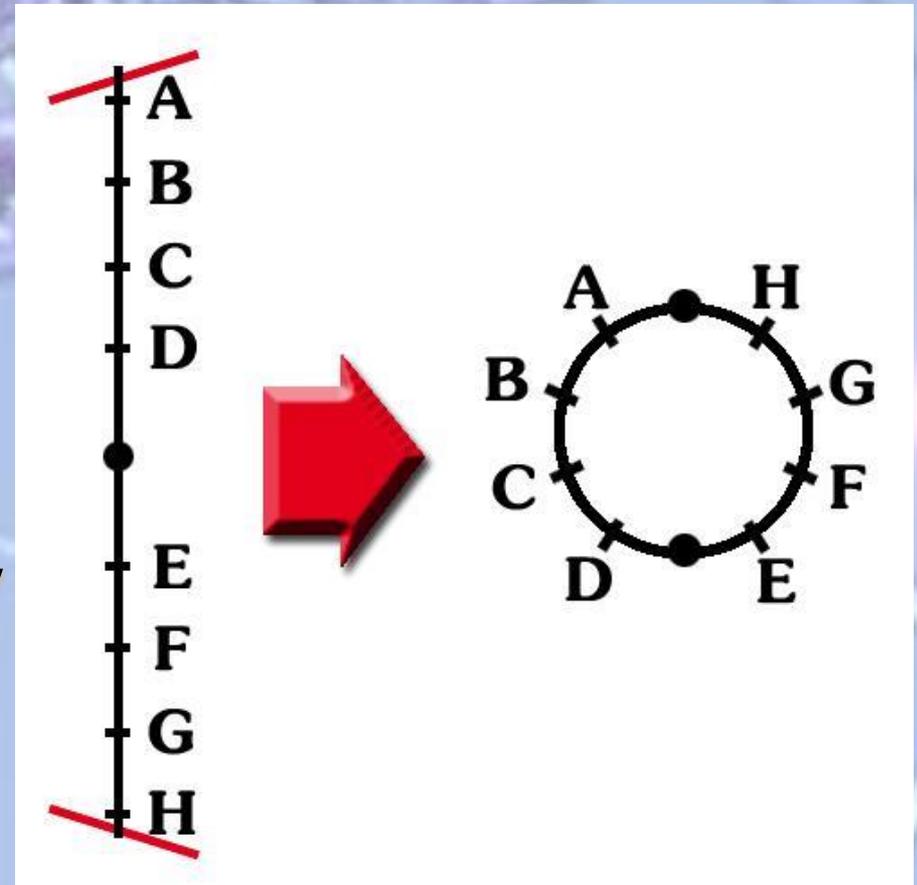


# 1. Делеция

## **в) Образование кольцевой хромосомы**

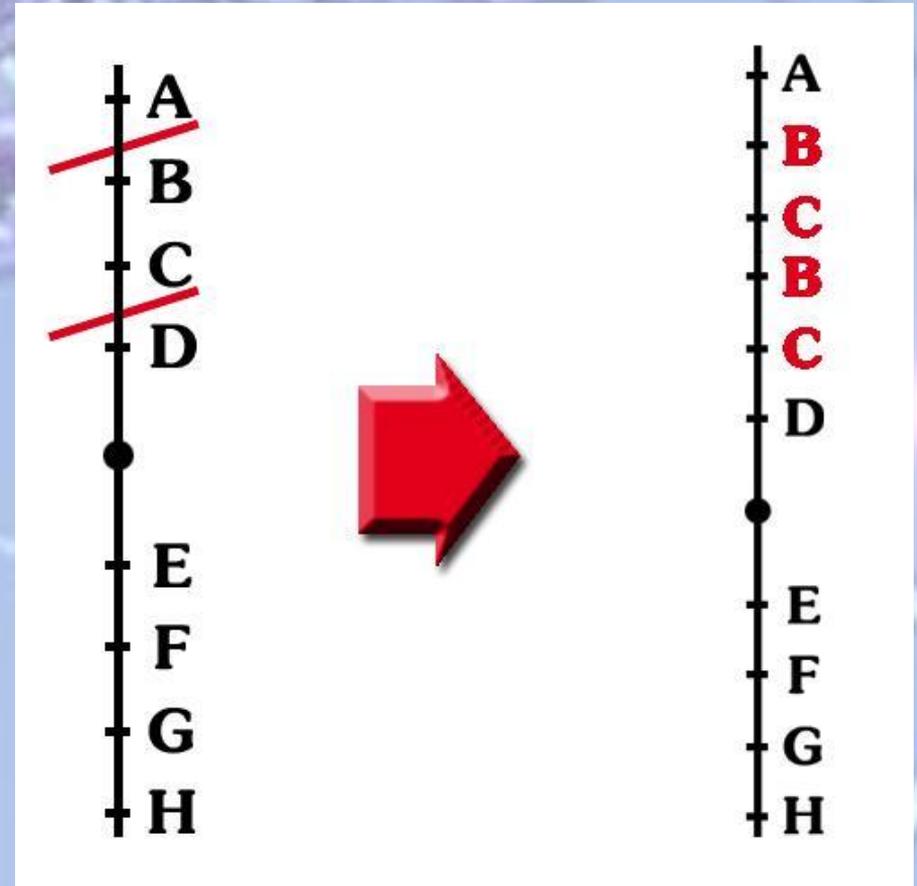
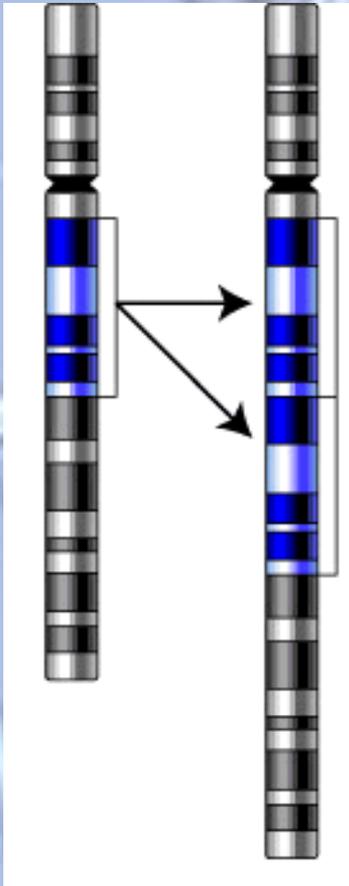
**Возможна при потере теломерных участков (в случае концевых делеций в обоих плечах хромосомы).**

**Следствие: частичная моносомия по двум концевым участкам хромосомы.**



# 2. Дупликация.

**Удвоение участка хромосомы.**



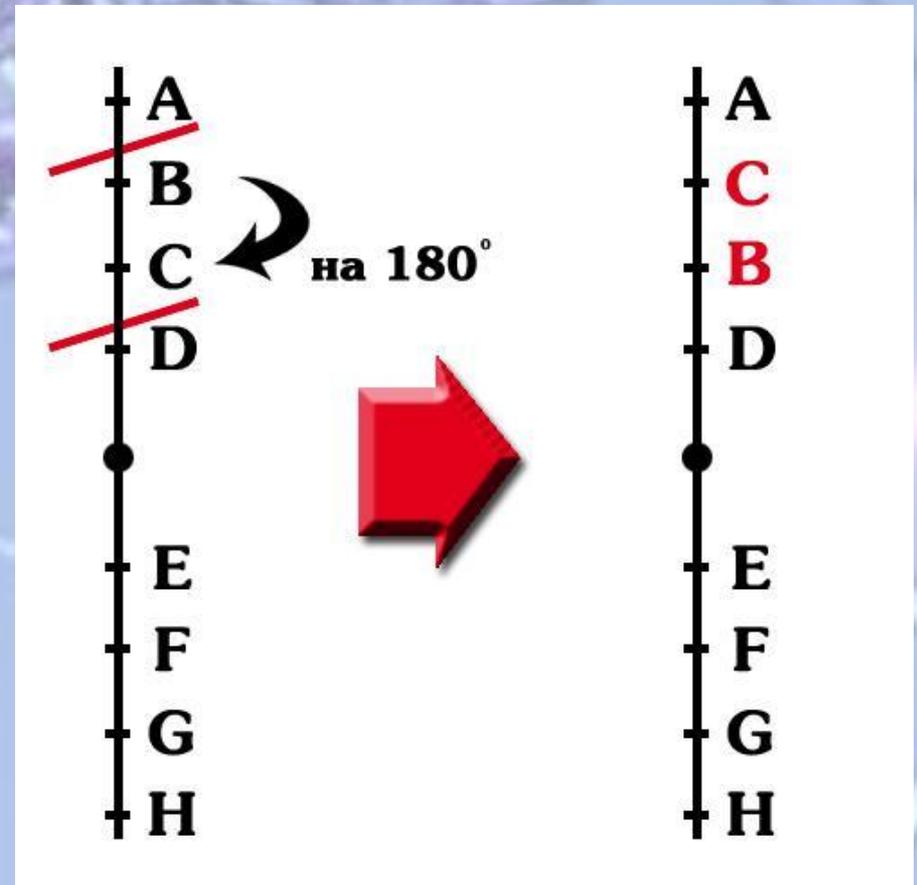
# 3. Инверсия

**Возможна при двойном разрыве и последующем повороте образовавшегося участка на 180 градусов.**

**Инверсия - изменение порядка генов участка хромосомы на обратный.**

**а) Парацентрическая, если центромера не задействована**

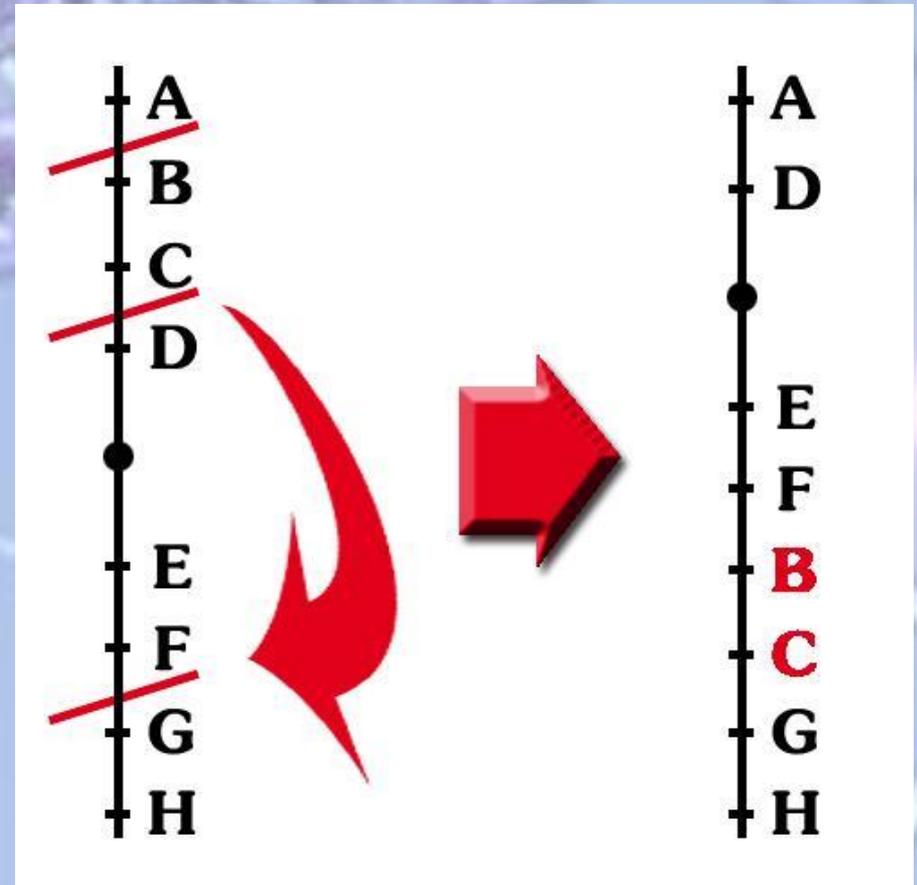
**б) Перичентрическая, если центромера задействована.**



# 4. Транспозиция

***Возможна при тройных разрывах.***

***Представляет собой перенос участка хромосомы на другое место на той же хромосоме.***



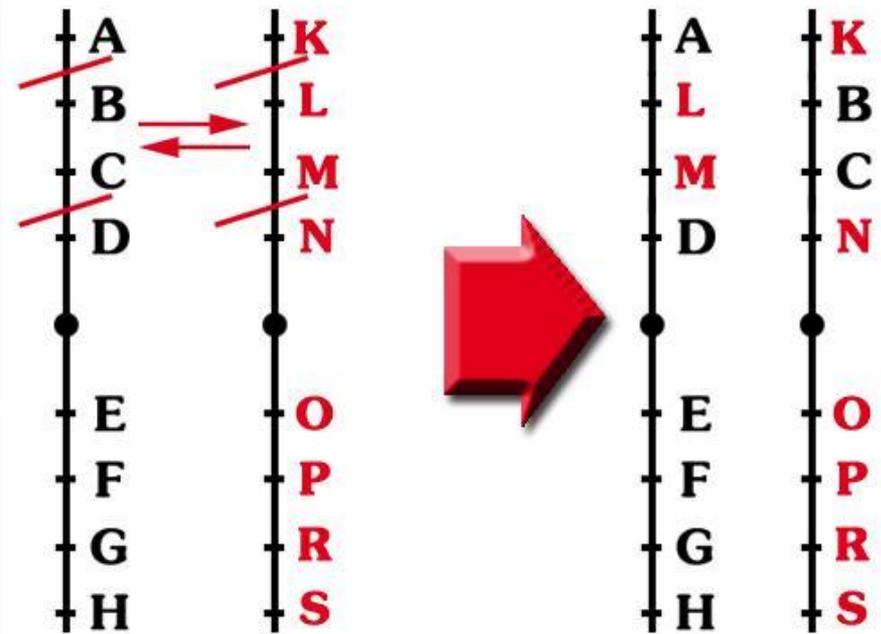
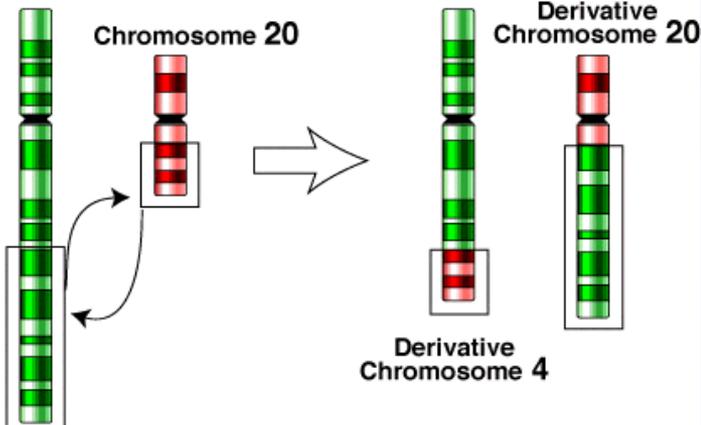
# Транслокации

**а) Реципрокные (= взаимные = сбалансированные).**

**Две негомологичные хромосомы обмениваются участками.**

Before translocation

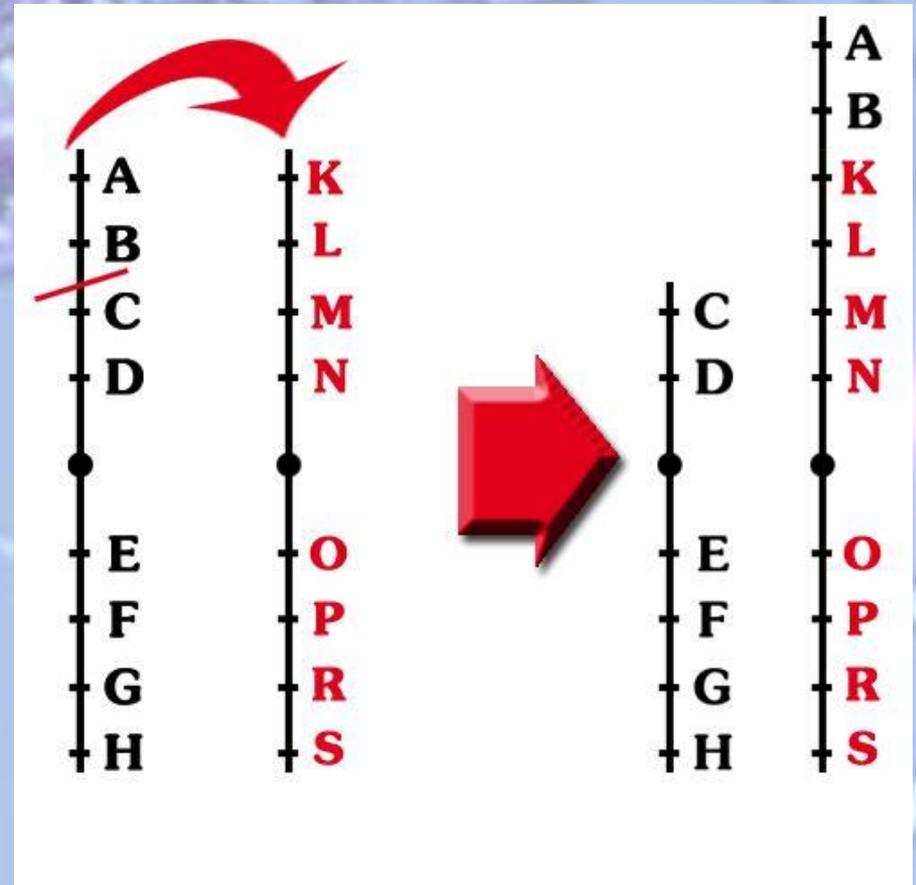
After translocation



# Транслокации

**б) Нерезципрокные (= невзаимные = собственно транслокации).**

**Перенос участка с одной негомологичной хромосомы (или целой хромосомы) на другую .**

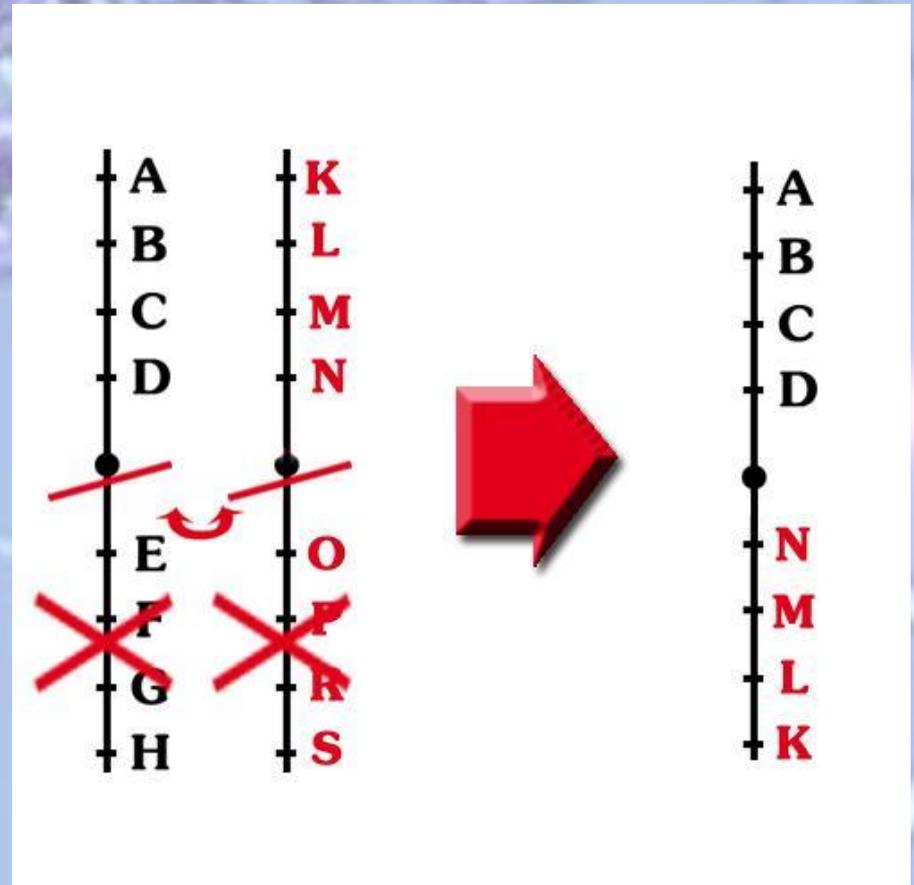


# Транслокации

## в) Робертсоновские

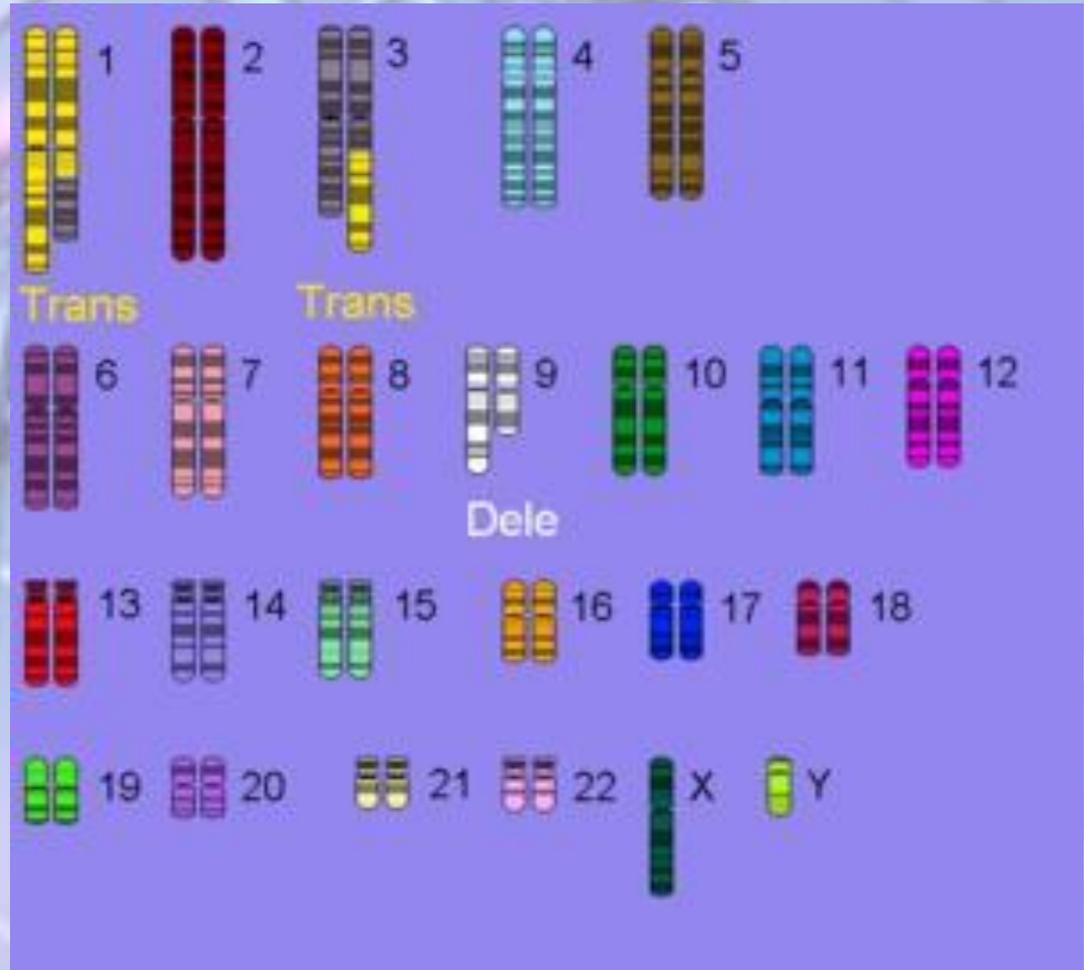
**Две негомологичные хромосомы объединяются в одну. (Разрыв происходит в области центромер).**

**Чаще это 13-15 хромосомы.**



# **Кариотип.**

**Реципрокная транслокация (1-3) +  
Терминальная делеция (9) :**



# **Робертсоновская транслокация (13;14).**

**Диагноз: невынашивание беременности.**

**Кариотип: 45,XX, rob t (13;14)**



A microscopic image showing several cells with chromosomal aberrations. The cells are stained, and their nuclei are visible, showing irregular shapes and sizes, which are characteristic of chromosomal abnormalities. The background is a light, textured surface.

***Заболевания, вызываемые  
хромосомными  
аберрациями***

# **Синдром Лежьюна**

**( = Синдром «Кошачьего крика» ).**

**Был первым описанным синдромом, обусловленным хромосомной мутацией (делецией).**

**Синдром описан Дж. Лежьюном в 1963 г.**

**Кариотип: 46,XX(XY),B5p-**

**Частота (у новорожденных): 1:45000 – 1:50000**

**Среди детей с задержкой умственного развития – 1:350.**

**Обусловлен делецией с утратой от  $1/3$  до  $1/2$  длины короткого плеча хромосомы 5. Потеря всего короткого плеча или, наоборот, незначительного участка встречается редко.**

# **Синдром Лежьюна**

**( = Синдром «Кошачьего крика» ).**

**Возможны и другие цитогенетические варианты:**

- Кольцевая хромосома 5 (с делецией соответствующего участка короткого плеча);**
- Мозаицизм по делеции;**
- Реципрокная транслокация короткого плеча хромосомы 5 (с потерей критического участка) с другой хромосомой.**

**Критический участок (ответственный за развитие полного синдрома):**

**[5p- (15.1 – 15.2)].**

# **Синдром Лежьюна**

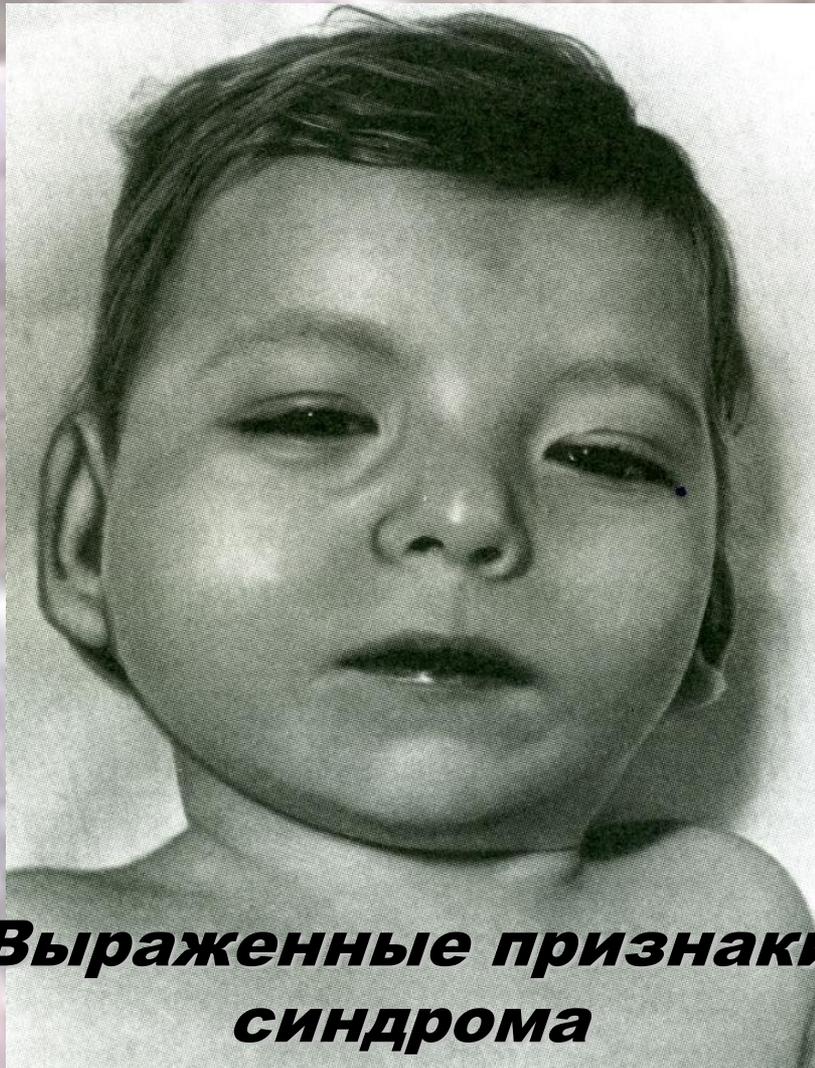
**( = Синдром «Кошачьего крика» ).**

## **Клиника:**

- **Монотонный или резкий, слабый или высокий крик, похожий на кошачье мяуканье (С возрастом крик исчезает);**
- **Дети плохо растут, отстают в психическом развитии;**
- **Микроцефалия;**
- **Лицо круглое (лунообразное) с гипертелоризмом;**
- **Микрогнатия;**
- **Антимонголоидный разрез глаз;**
- **Эпикант;**
- **Уши неправильной формы и низко посаженные;**
- **Короткая шея;**
- **Врожденные пороки внутренних органов встречаются сравнительно редко (чаще это пороки сердца и ЖКТ);**
- **4-х палость.**

# **Синдром Лежьюна**

**( = Синдром «Кошачьего крика»).**



**Выраженные признаки  
синдрома**



**Маловыраженные  
признаки**

# **Синдром Лежъена** ( = Синдром «Кошачьего крика»).



**Синдром Лежъена**  
**( = Синдром «Кошачьего крика»).**



**Синдром**

**Вольфа-Хиршхорна**

**Описан в 1965 году.**

**Кариотип: 46,XX(XY), B4p-**

**Частота: 1:100 000**

**Обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 4.  
За симптомокомплекс ответственен сегмент 4p16  
(предположительно).**

**Может быть обусловлен транслокационными  
комбинациями или кольцевыми хромосомами, но  
всегда при этом отмечена потеря фрагмента 4p16.**

**Жизнеспособность детей резко снижена.**

**Большинство умирают в возрасте до 1 года. Описан  
лишь 1 больной в возрасте 25 лет.**

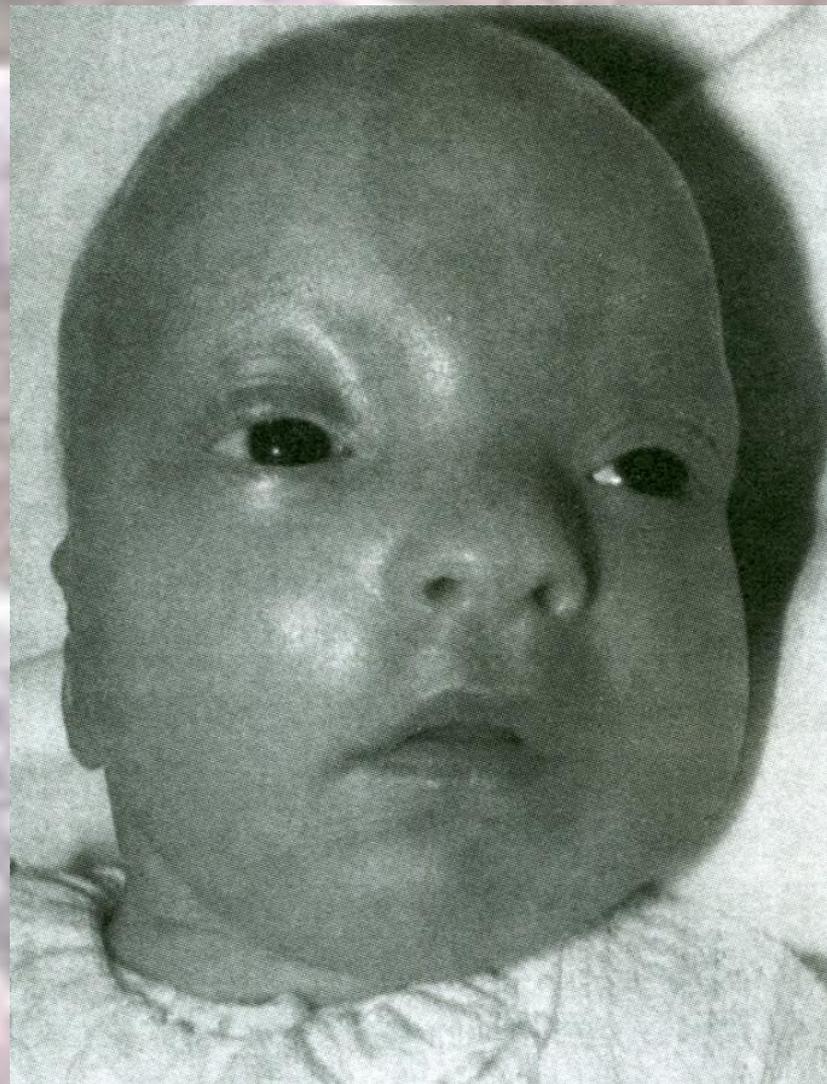
# Синдром

## Вольфа-Хиршхорна

Клиника (по Н.П.Бочкову) :

- **Микроцефалия;**
- **Клювовидный нос;**
- **Гипертелоризм;**
- **Эпикант;**
- **Аномальные ушные раковины;**
- **Расщелины верхней губы и нёба;**
- **Аномалии глазных яблок;**
- **Антимонголоидный разрез глаз;**
- **Маленький рот;**
- **Деформация стоп;**
- **Более чем у 50% детей имеются пороки сердца, почек, ЖКТ.**

# Синдром Вольфа-Хиршхорна



# **Синдром де Груши**

**(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча 18 хромосомы)**

**46,XX(XY), E18p-**

**Описан в 1963 году.**

**Частота: 1:60 000**

**Обусловлен делецией, происшедшей в гаметогенезе у одного из родителей.**

**Известны мозаичные формы.**

**Продолжительность жизни составляет 1,5 года. Но описаны отдельные больные и в 20-летнем возрасте.**

**При отсутствии поражений ЦНС (нет мозговых патологий) продолжительность жизни обычная: описан больной<sup>1</sup> в возрасте 61 год.**

# **Синдром де Груши**

**(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча 18 хромосомы)**

## **Клиника:**

- **Низкорослость;**
- **Маленькая окружность черепа без истинной микроцефалии;**
- **Широкая и уплощенная переносица;**
- **Горизонтальные глазные щели;**
- **Микрофтальм, катаракта, колобома;**
- **Умственная отсталость (не во всех случаях);**
- **Плешивость;**
- **Задержка в физическом развитии;**
- **Деформированные, низко посаженные ушные раковины;**
- **Короткая шея, есть крыловидная складка. «Шея сфинкса»;**
- **Заячья губа, волчья пасть;**
- **«Стопа-качалка», плоскостопие, синдактилия;**
- **Поражения ССС.**

# **Синдром де Груши**

**(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча 18 хромосомы)**



# **Синдром 18q-**

**46,XX(XY), E18q-**

**Описан в 1964 году J. de Grouchy**

**Частота: 1:60 000**

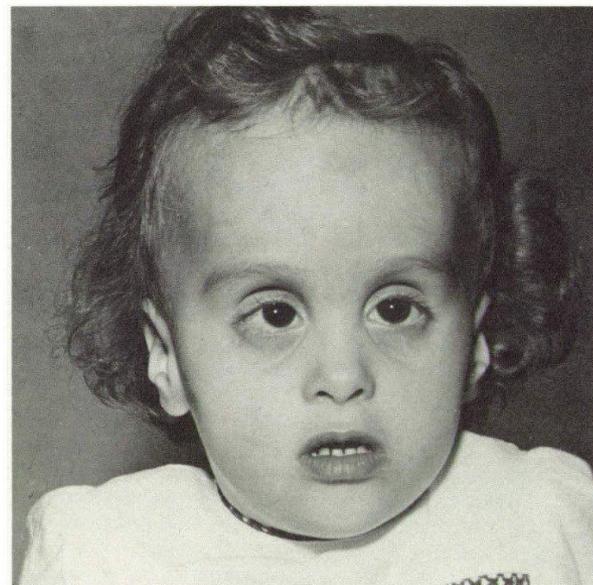
**Обследовано 25 больных.**

**Продолжительность жизни составляет 2,5 – 5 лет.  
Но описаны отдельные больные и в 10-летнем  
возрасте.**

# **Синдром 18q-**

## **Клиника:**

- **Микроцефалия;**
- **Рот – маленький ( рот «карпа» );**
- **Косоглазие, глаукома, атрофия зрительного нерва;**
- **Нарушения в строении ушной раковины, узкие слуховые проходы (или они отсутствуют);**
- **Пороки сердца;**
- **Избыток завитков в узорах пальцев;**
- **Недоразвитие наружных половых органов у мальчиков.**



**Figure 36.** 18q- syndrome. (Courtesy of J. Stewart, University of Colorado School of Medicine, Denver.)

# **Дисгене́зия гонад**

**46, XX р-**

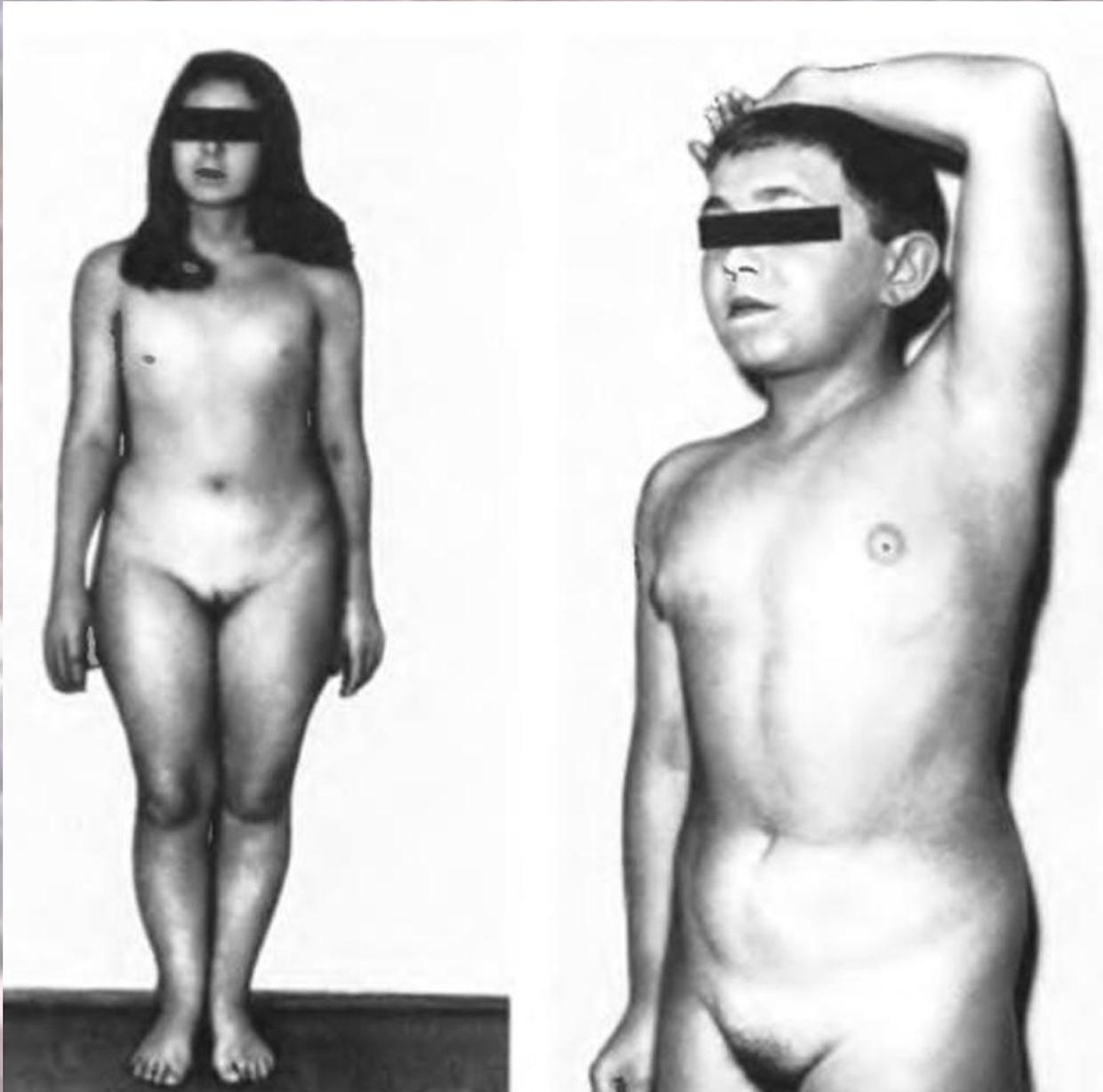
**46, XX q-**

**Потеря плеча X-хромосомы вызывает признаки, сходные с теми, которые проявляются при полной потере X-хромосомы (у женщин). Поэтому признаки сходны с признаками синдрома Шерешевского-Тернера.**

## **Клиника:**

- Наружные половые органы сформированы по женскому типу;**
- Половые органы имеют тяжевидную форму;**
- Телосложение нормальное;**
- Вторичные половые признаки недоразвиты;**
- Бесплодие;**
- Высокий уровень гонадотропинов.**

# **Дисгенезия гонад**



***Недоразвитие  
вторичных  
половых  
признаков.***

# **Синдром «Кошачьего глаза»**

## **Синдром частичной трисомии хромосомы 22**

**Относится к особой группе заболеваний – наследственным синдромам множественных врождённых пороков развития, характеризующимися микроструктурными и субмикроскопическими хромосомными нарушениями.**

# **Синдром «Кошачьего глаза»**

## **Синдром частичной трисомии хромосомы 22**

***Описан в 1978 году.***

***Встречается редко.***

***Частота его не установлена.***

***Обусловлен дупликацией сегмента q11 хромосомы 22.***

# **Синдром «Кошачьего глаза»**

## **Синдром частичной трисомии хромосомы 22**

### **Клиника:**

- **Вертикальная колобома радужки («Кошачий глаз»);**
- **Атрезия ануса;**
- **Низко расположенные и деформированные ушные раковины;**
- **Микрофтальм;**
- **Эпикант;**
- **Катаракта;**
- **Антимонголоидный разрез глаз;**
- **Пороки сердца, скелетные и почечные аномалии;**
- **Задержка умственного развития.**

# **Синдром «Кошачьего глаза»**

**Синдром частичной трисомии хромосомы 22**



# **Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9**

**Описан в 1970 году.**

**Обследовано более 200 больных.**

**Является результатом несбалансированных транслокаций, но может быть вызван и простыми дупликациями.**

# **Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9**

## **Клиника:**

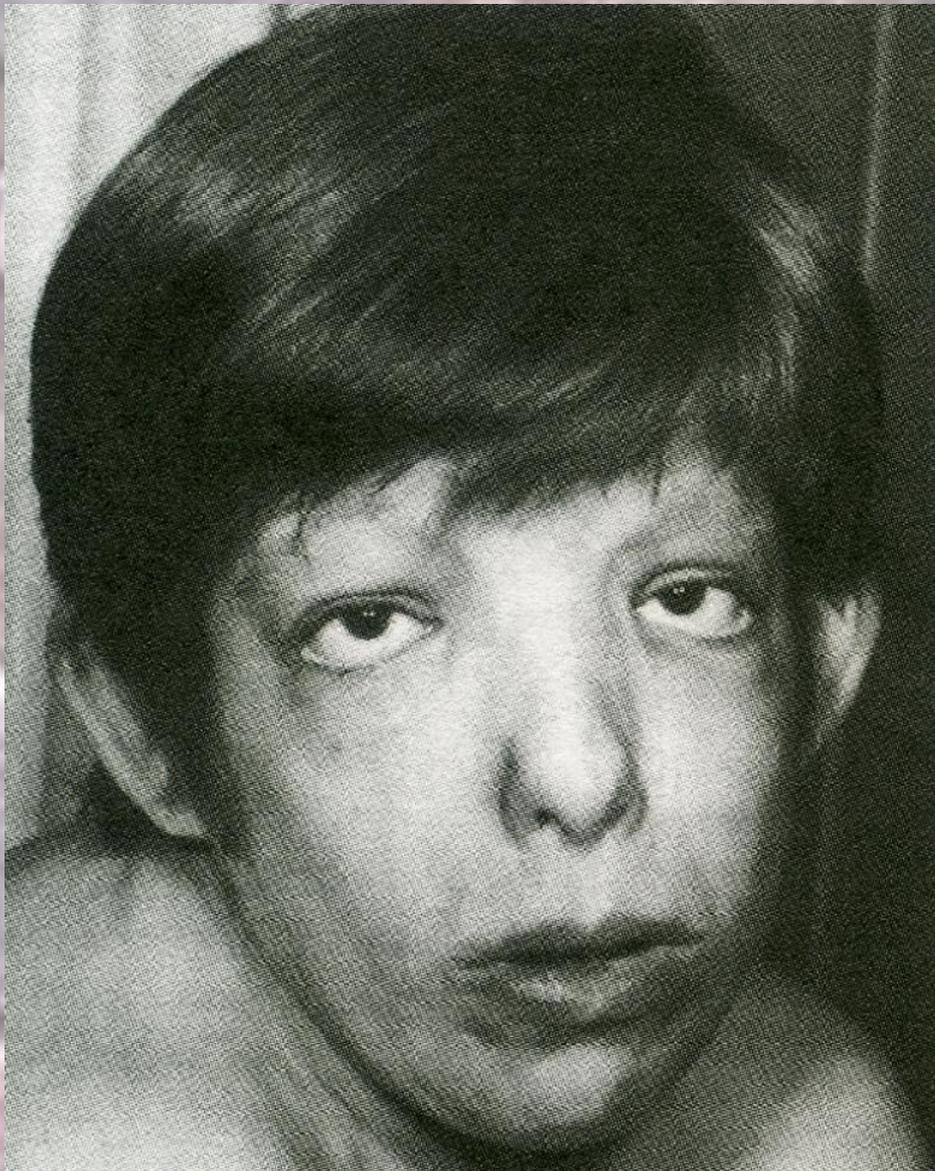
- **Задержка роста;**
- **Умственная отсталость;**
- **Антимонголоидный разрез глаз;**
- **Глубоко посаженные глаза;**
- **Округлый кончик носа;**
- **Опущенные углы рта;**
- **Низко расположенные оттопыренные ушные раковины;**
- **Пороки сердца (у 25% больных).**

# **Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9**



**Жизненный прогноз  
сравнительно  
благоприятный. Больные  
доживают до пожилого и  
преклонного возраста.**

**Синдром частичной трисомии по  
короткому плечу хромосомы 9**



***Характерные  
признаки***

**Синдром Орбели**  
**(частичной моносомии 13q-)**

**46,XX(XY), D13q-**

**Описан в 1962 году.**

**Частота 1:100 000**

**Обусловлен образованием на длинном плече хромосомы 13 терминальной или интерстициальной делеции сегмента q14 , либо утратой этого сегмента в результате образования кольцевой хромосомы 13.**

# **Синдром Орбели**

**(частичной моносомии 13q-)**

## **Клиника:**

- **Лицо асимметричное**
- **Широкая, выступающая спинка носа – «Греческий профиль»**
- **Эпикант**
- **Микрофтальмия**
- **Колобома радужки и сетчатки**
- **Катаракта**
- **«Зубы кролика»**
- **Нёбо высокое**
- **Аномалия ногтей**
- **Короткая шея**
- **Крипторхизм**
- **Резко задержано психомоторное и физическое развитие.**

# **Хронический миелолейкоз**

**46, XX(XY), G22q- /2,9,13-15,21-22t**

**У 95% больных в опухолевых клетках обнаруживается укороченная 22-я «Филадельфийская» хромосома, образующаяся в результате реципрокной транслокации  $t(9;22)(q34;q11)$ .**

**При этом происходит перенос протоонкогена c-abl из обычного положения на хромосоме 9 в расположение гена bcr на 22 хромосоме. В результате образуется химерный ген bcr / abl.**

# **Хронический миелолейкоз**

## **Отмечаются:**

- **Изменение лейкоцитарной формулы (сдвиг формулы влево)**
- **Выраженная эозинофилия и базофилия**
- **Анемия**
- **Наличие множества ядросодержащих клеточных элементов эритробластического ряда**
- **Резкое увеличение соотношения гранулоцитарного и эритробластического ряда (до 20:1 вместо 3:1)**
- **Возникновение опухолей**

# **Транслокационный Синдром Дауна**

***46,XX(XY),G21+/-2,9,13-15,21-22t***

***Впервые был описан врачом Дауном в 1868 году.***

***Соотношение полов 1:1***

***Примерно 3-4% больных с синдромом Дауна имеют транслокационную форму трисомии по типу робертсоновских транслокаций между акроцентриками (D/21 и G/21).***

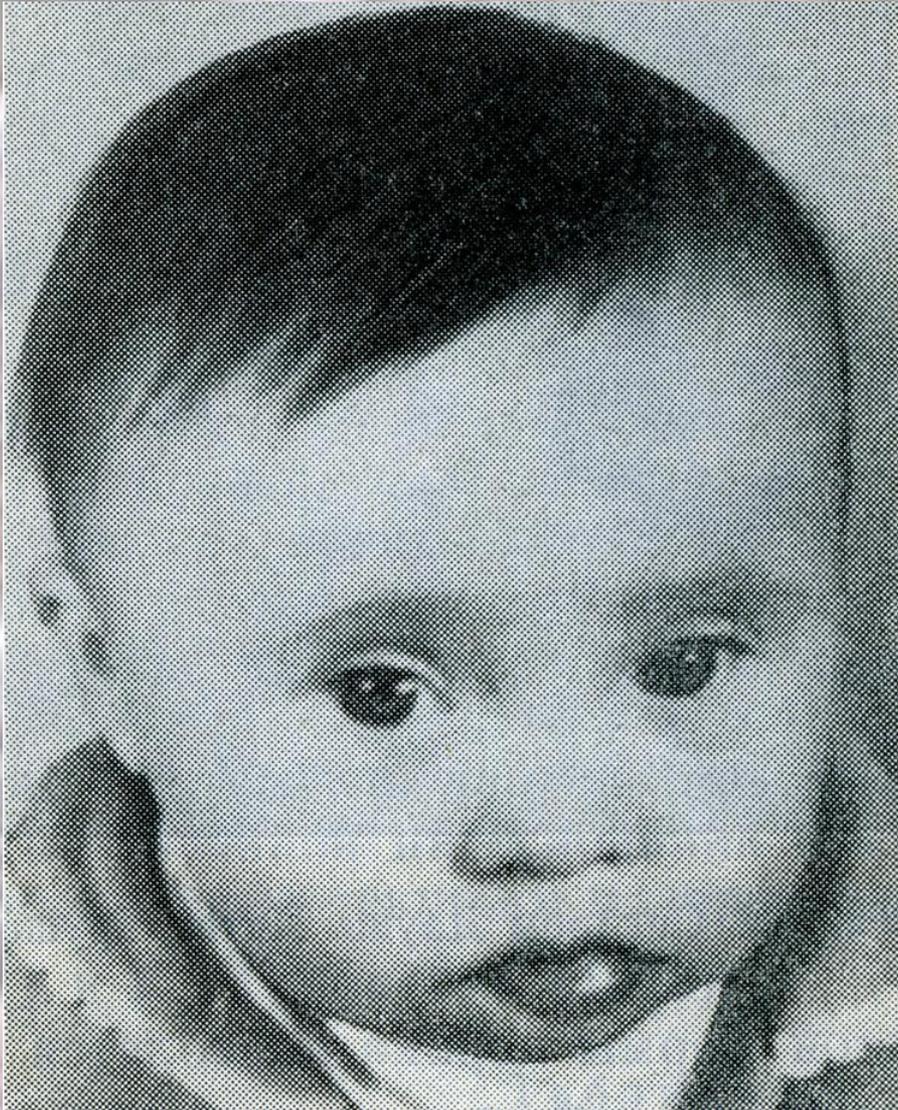
***Почти 50% транслокационных форм наследуется от родителей-носителей и 50% - транслокации, возникшие de novo.***

# **Транслокационный Синдром Дауна**

## **Клиника:**

- **Микроцефалия**
- **Умственная отсталость**
- **Голова уменьшенных размеров, череп круглый, затылок плоский**
- **Лицо плоское, нос короткий с плоской или вдавленной переносицей**
- **Глазные щели узкие, косо расположенные**
- **Пятна «Брушфильда»**
- **Нижняя челюсть недоразвита, язык массивный, толстый, рот полуоткрыт. Губы толстые и часто в трещинах**
- **Искривленный мизинец (1-а сгибательная складка)**

# Транслокационный Синдром Дауна



# **Транслокационный Синдром Дауна**



**Дети разного возраста с  
характерными чертами  
синдрома Дауна**

## **Транслокационный Синдром Патау** **( = Патау = Трисомия 13).**

**Описан в 1960 году (как самостоятельная форма).**

**Кариотип: 46,XX(XY),D 13+/<sub>2,9,13-15,21-22</sub> t**

**Соотношение полов близко к 1:1**

**Обусловлен в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях.**

**Осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау – многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.**

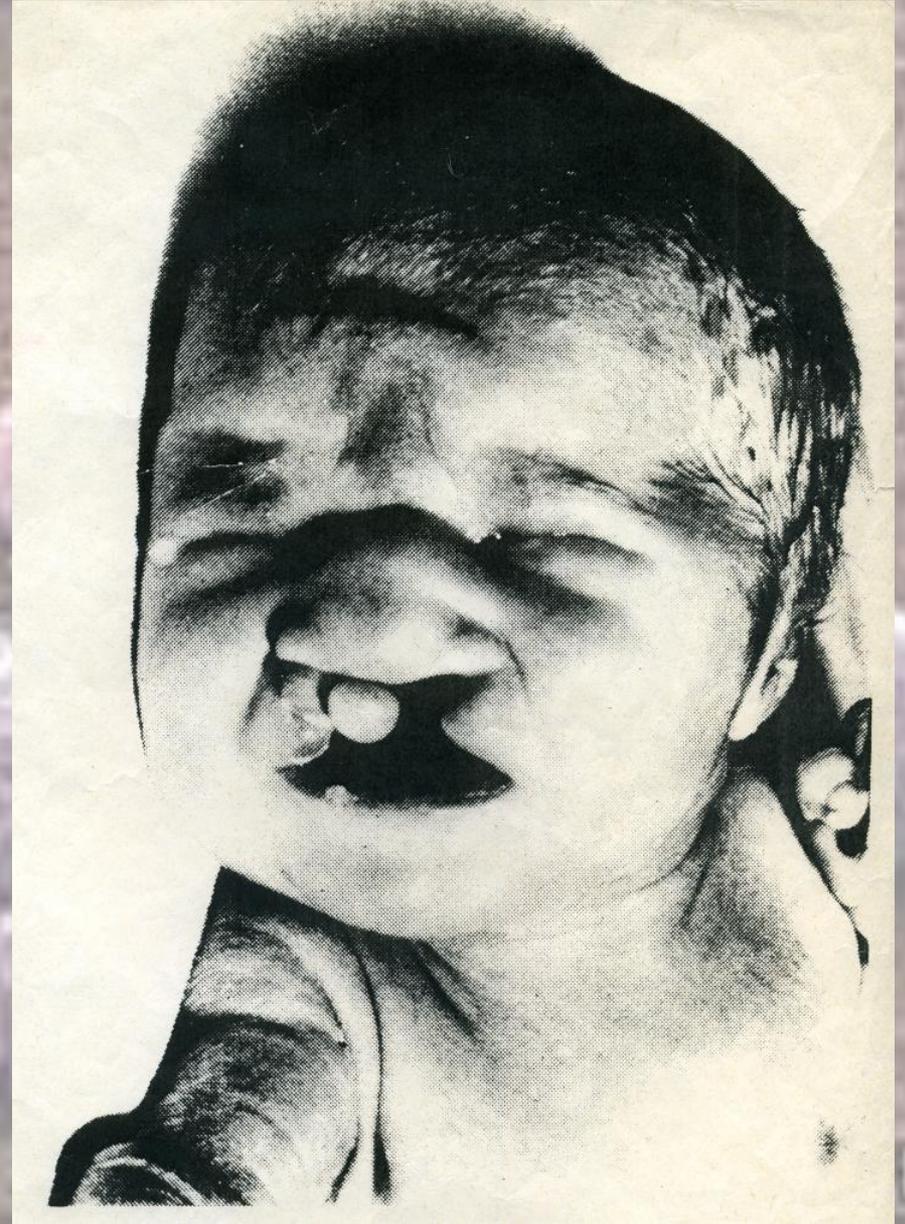
**Транслокационный Синдром Патау**  
**( = Патау = Трисомия 13).**

**В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% до 1 года).**

**Транслокационный Синдром Патау**  
**( = Патау = Трисомия 13).**



**Транслокационный Синдром Патау**  
**( = Патау = Трисомия 13).**



# **Транслокационный Синдром Эдвардса.**

**Кариотип: 46,XX(XY),E 18+/-2,9,13-15,21-22 t**

**Соотношение мальчиков и девочек равно 1:3.  
Причины преобладания больных девочек пока  
неясны.**

**Транслокационные формы этого синдрома  
крайне редки и, как правило, это частичные, а  
не полные трисомии.**

**При синдроме Эдвардса отмечается  
выраженная задержка пренатального  
развития при полной продолжительности  
беременности ( роды в срок ).**

# **Транслокационный Синдром Эдвардса**

**Дети с синдромом Эдвардса умирают в раннем возрасте ( 90% - до 1 года ) от осложнений, обусловленных врождёнными пороками развития ( асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечно-сосудистая недостаточность).**

**Клиническая и даже патологоанатомическая дифференциальная диагностика синдрома Эдвардса сложна. Во всех случаях показано цитогенетическое исследование.**

# **Транслокационный Синдром Эдвардса**



**Выступающий затылок**

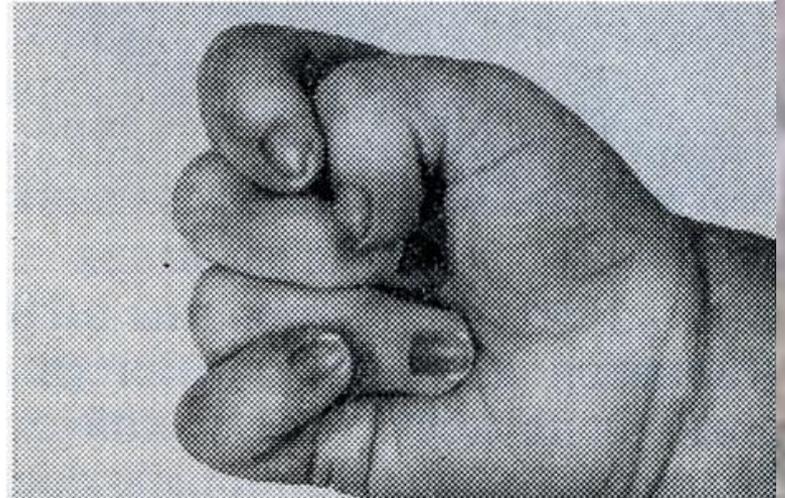
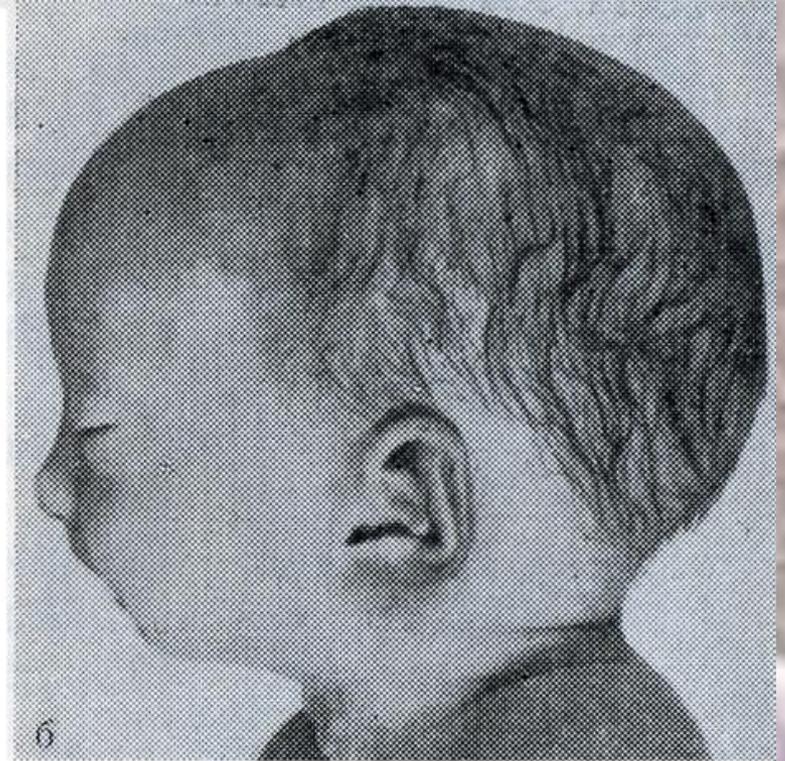
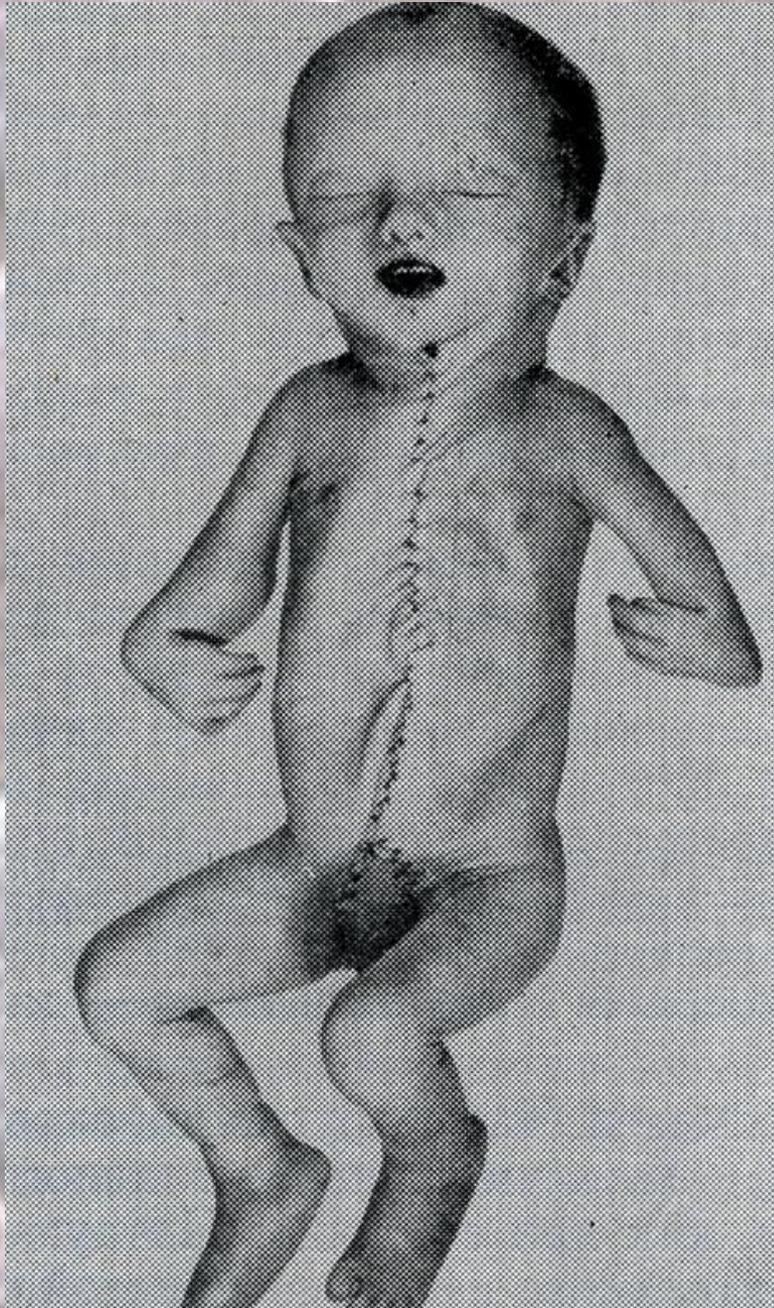


**Характерное  
положение  
пальцев**



**Стопа-качалка**

# Транслокационный Синдром Эдвардса



# **Транслокационный Синдром Эдвардса**

