**Тема 3: Характер мутаций, диагностика синдромов**.

Синдромы Клайнфельтера, Шершевского-Тернера, Патау, Эдвардса, Дауна. Особенности кариотипа в соответствие с патологией.

**Основные вопросы для изучения:**

1. Характер мутаций, диагностика синдрома Клайнфельтера.
2. Характер мутаций, диагностика синдрома Шершевского-Тернера.
3. Характер мутаций, диагностика синдрома Патау.
4. Характер мутаций, диагностика синдрома Эдвардса.
5. Характер мутаций, диагностика синдрома Дауна.

**Целевая установка:** знать синдромы, обусловленные хромосомными аномалиями

**Формируемые понятия:** синдромы, обусловленные хромосомными аномалиями, полные и мозаичные формы, особенности кариотипа с патологией.

**Медицинские аспекты.**

Использование методов выявления хромосомной патологии в практической медицине для установления характера наследования, расчета рисков рождения детей с заболеваниями.

**Оснащение занятия:** компьютер, проектор.

**Вопросы, подлежащие проверке при промежуточной и экзаменационной аттестации:**

1. Характер мутаций, диагностика синдромов, обусловленных хромосомными перестройками.

**Некоторые аспекты темы:**

**Классификация хромосомных болезней**

 Хромосомные болезни - это большая группа врожденных наслед­ственных болезней. Хромо­сомные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре наслед­ственной патологии человека. По данным цитогенетических иссле­дований среди новорожденных детей частота хромосомной патологии составляет 0,6-1,0%. Самая высокая частота хромосомной па­тологии (до 70%) зафиксирована в материале ранних спонтанных абортусов. Следовательно, большинство хромосомных аномалий у человека несовместимо даже с ранними этапами эмбриогенеза. Та­кие зародыши элиминируются во время имплантации (7-14-е дни раз­вития), что клинически проявляется как задержка или выпадение мен­струального цикла. Некоторая часть эмбрионов гибнет вскоре после имплантации (ранние выкидыши). Сравнительно немногие вариан­ты числовых аномалий хромосом совместимы с постнатальным раз­витием и ведут к хромосомным заболеваниям (Кулешов Н.П., 1979).

 Хромосомные болезни появляются вследствие повреждений ге­нома, возникающих при созревании гамет, в процессе оплодотворе­ния или на ранних стадиях дробления зиготы. Все хромосомные болезни могут быть разделены на 3 большие группы:

 1) связанные с нарушением плоидности;

2) обусловленные нарушением числа хро­мосом;

3) связанные сизменением структуры хромосом.

 **Аномалии хромосом, связанные с нарушением плоидности, пред­ставлены триплоидией и тетраплоидией**, которыевстречаются пре­имущественно в материале спонтанных абортусов. Отмечены лишь единичные случаи рождения детей-триплоидов с тяжелыми МВПР, несовместимыми с нормальной жизнедеятельностью. Триплоидия может возникать каквследствие дигении (оплодотворение дипло­идной яйцеклетки гаплоидным сперматозоидом), так и вследствие диандрии (обратный вариант) и диспермии (оплодотворение гап­лоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами).

 **Хромосомные болезни, связанные с нарушением числа отдель­ных хромосом в наборе,** представлены либо целоймоносомией (од­ной из двух гомологичных хромосом в норме) либо целой трисомией (тремя гомологами). Целая моносомия у живорожденных встре­чаются только по хромосоме X (синдром Шерешевского-Тернера), посколькубольшинство моносомий по остальным хромосомам на­бора (Y хромосоме и аутосомам) погибают на очень ранних этапах внутриутробного развития и достаточно редко встречаются даже в материале спонтанно абортированных эмбрионов иплодов. Следу­ет, однако, отметить, что и моносомия X с достаточно высокой часто­той (около 20%) выявляется у спонтанных абортусов, что свидетель­ствует о ее высокой пренатальной летальности, составляющей свы­ше 99%. Причина гибелизародышей с моносомией X в одном слу­чае и живорождения девочек с синдромом Шерешевского-Тернера в другом, неизвестна. Существуют ряд гипотез, объясняющих этот факт, одна из которых связывает повышенную гибель Х-моносомных заро­дышей с более высокой вероятностью проявления рецессивных ле­тальных генов на единственной Х-хромосоме. Целые трисомии у живорожденных встречаются по X, 8, 9,13,14,18,21 и 22 хромосо­мам. Наибольшая частота хромосомных нарушений -до 70% отме­чается у ранних абортусов. Трисомии по 1,5,6,11 и 19 хромосомам встречаются редко даже в абортивном материале, что свидетель­ствует о большой морфогенетической значимости этих хромосом. Более часто целые моно- и трисомии по ряду хромосом набора встре­чаются в мозаичном состоянии как у спонтанных абортусов, так и у детей с МВПР.

**Хромосомные болезни, связанные с нарушением структуры хро­мосом**, представляют большую группу синдромов частичных моно- или трисомии. Как правило, они возникают в результате структурных перестроек хромосом, имеющихся вполовых клетках родите­лей, которые вследствие нарушения процессов рекомбинации в мейозе приводят к утрате или избытку фрагментов хромосом, вовлечен­ных в перестройку. Частичные моно- или трисомии известны практи­чески повсем хромосомам, но лишь некоторые из них формируют четко диагностируемые клинические синдромы. Фенотипические про­явления этих синдромов более полиморфны, чем синдромов целых моно- и трисомии. Отчасти этосвязано с тем, что размеры фрагмен­тов хромосом и, следовательно, их генный состав, могут варьиро­вать в каждом отдельном случае, а также тем, что при наличии хро­мосомной транслокации у одного из родителей частичная трисомия поодной хромосоме у ребенка может сочетаться с частичной моно­сомией по другой.

**Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с числовыми аномалиями хромосом**

 **Синдром Патау (трисомия по хромосоме 13).** Впервые опи­сан в 1960 году. Популяционная частота 1 на 7800. Цитогенетические варианты могут быть различны: целая трисомия 13 (нерасхождение хромосом в мейозе, в 80% случаев уматери), транслокационный ва­риант (робертсоновские транслокации D/13 и G/13), мозаичные фор­мы, дополнительная кольцевая хромосома 13, изохромосомы.

 Для синдрома Патау характерны следующие диагностические при­знаки: микроцефалия, расщелина верхней губы и неба, низко поса­женные деформированные ушные раковины, микрогения, полидак­тилия, флексорное положение пальцев рук, выпуклые ногти, попе­речная ладонная складка, стопа-качалка. Из пороков внутренних ор­ганов отмечены врожденные пороки сердца (дефекты перегородок и крупных сосудов), незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, поликистоз почек, удвоение мочеточника. Наблюдается крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, удвоениемат­ки и влагалища. Глубокая идиотия. Дети, в основном, умирают в воз­расте до 1 года, чаще в первые 2-3 месяца жизни.

**Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18).** Описан в 1960 году. Популяционная частота составляет 1 на 6500. Цитогенетически в большинстве случаев представлен целой трисомиеи 18 (гаметическая мутация одного из родителей, чаще по материнской линии). Кроме того, встречаются и мозаичные формы, а транслокации наблюдаются очень редко. Критическим сегментом, ответственным за формирование основных признаков синдрома, является сег­мент 18q11. Клинических различий между цитогенетическими фор­мами не обнаружено.

Дети с синдромом Эдвардса имеют малую массу тела при рожде­нии. Основными диагностическими признакамисиндрома являются: долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные аномальной фор­мы уши, микрогнатия, микростомия, скошенный подбородок. Имеют­ся аномалии развития конечностей: верхних - сгибательные дефор­мациипальцев, перекрывание пальцев, сжатые пальцы рук, гипоп­лазия ногтей (особенно V пальца); нижних - короткий и широкий палец стопы, типичная форма стопы в виде качалки, кожная синдак­тилия стоп. Из внутренних пороков следует отметить комбинирован­ные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника пороки развития почекчаще гидронефроз и подковооб­разная почка), крипторхизм. Отмечается задержка психомоторного развития, идиотия и имбецильность. Дети погибают, в основном, в возрасте до 1 года от осложнений, вызванных врожденными порока ­миразвития.

 **Синдром Дауна (трисомия хромосомы 21).** Впервые описан в 1866 году английским врачом Дауном. Наиболее часто встречаю­щийся хромосомный синдром - популяционная частота составляет 1 случай на 600-700 новорожденных детей. Частота рождения детей с данным синдромом зависит от возраста матери и резко увеличива­ется после 35 лет. Цитогенетические варианты очень разнообразны, но около 95% случаев представлены простой трисомиеи 21 хромо­сомы, врезультате нерасхождения хромосом в мейозе у родителей. Наличие полиморфных молекулярно-генетических маркеров позволяет определить конкретного родителя и стадию мейоза в которой произошло нерасхождение (М1 - нерасхождениетомологичных хро­мосом 21 и М2 - нерасхождение хроматид). Несмотря на интенсив­ное изучение синдрома причинынерасхождения хромосом до насто­ящего времени не ясны. Этиологически важными факторами счита­ются внутри и внефолликулярное перезревание яйцеклетки, сниже­ние числа или отсутствие хиазм в 1-м делении мейоза. Отмечены мозаичные формы синдрома (2%), робертсоновские транслокацион­ные варианты (4%). Около 50% транслокационных форм наследуют­ся от родителей и 50% являются мутациями de novo. Критическим сегментом, ответственным заформирование основных признаков син­дрома, является область 21 q22.

Основными диагностическими признаками синдрома являются: типичное плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, откры­тый рот, макроглоссия и аномалии зубов, короткий нос и плоская пе­реносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырех-пальцевая ладонная складка (обезьянья борозда). Из по­роков внутренних органов часто отмечаются врожденные пороки сер­дца и желудочно-кишечного тракта, которые и определяют продолжительность жизни больных. Умственная отсталость обычно сред­ней степени тяжести. Дети с синдромом Дауна часто ласковые и при­вязчивые, послушные и внимательные.

**Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с аномалиями половых хромосом**

**Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия Х-хромосомы).**

Это единственная форма моносомии у человека, которая может быть выявлена у живорожденных. Популяционная частота 1 на 3000 ново­рожденных. Кроме простой моносомии по X хромосоме, составляю­щей 50%, встречаются мозаичныеформы, делеции длинного и ко­роткого плеча X хромосомы, изо-Х-хромосомы, а также кольцевые X хромосомы. Интересноотметить, что мозаицизм 45,X/46,XY состав­ляет 2-5% от всех больных с этим синдромом и характеризуется широким диапазоном признаков: от типичного синдрома Шерешевс­кого-Тернера до нормального мужского фенотипа Основными клиническими признаками заболевания являются: на­низм, крыловидные кожные складки на шее, короткая шея с низкой линией роста волос, отеки кистей и стоп новорожденных, бочкооб­разная грудная клетка, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов. У больных выявляются первичная аменорея и половой ин­фантилизм, бесплодие, гиперпигментациякожи, снижение зрения и слуха. Часто встречаются врожденные пороки сердца и почек. Ин­теллектуальное развитие в пределах нормы.

 **Синдром полисомии Х-хромосомы.** Популяционная частота 1 на 1000 новорожденных девочек. Цитогенетическивыявляются фор­мы 47,ХХХ, 48.ХХХХ и 49.ХХХХХ. С увеличением числа X хромосо­мы нарастает степень отклонений отнормы. У женщин с тетра- и пентасомией X описаны отклонения в умственном развитии, анома­лии скелета и половых органов. Женщины с кариотипом 47.ХХХ в полной или мозаичной форме в основном имеют нормальное физи­ческое ипсихическое развитие, а интеллект - в пределах нижней границы нормы. У этих женщин имеется нерегулярный менструальный цикл и вторичная аменорея, однако они могут иметь потомство.

 **Синдром Клайнфельтера.** Описан в 1942 году. Популяционная частота 1 на 1000 мальчиков. Цитогенетические вариантысиндрома могут быть различны: 47.XXY; 48.XXYY; 48.XXXY; 49.XXXXY. Отме­чены как полные, так и мозаичные формы. Больные высокого роста с непропорционально длинными конечностями, выраженной гинеко­мастией и оволосением поженскому типу. В детстве отличаются хруп­ким телосложением, а после 40 лет страдают ожирением. Важными диагностическими признаками являются гипогонадизм и гипогенитализм. Характерно снижение полового влечения, импотенция и бес­плодие. Коэффициент интеллекта ниже 80.

**Обязательная литература:**

1. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Изд.2-ое, Новосибирск, 2003.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. Медпрактика-М, 2006, 300 с.
3. Смирнов В.Г. Цитогенетика. Высшая школа-М, 1991, 247 с.
4. Коряков Д.Е., Жимулев И.Ф. Хромосомы. Структура и функции. Новосибирск, Изд-во Сибирского отделения РАН, 2009.

**Дополнительная литература:**

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика. — М.: Медицина, 1997.
2. Тоцкий В. М. Генетика. — Одесса: Астропринт, 2002.
3. Шевченко В. А. Генетика человека. — М. : ВЛАДОС, 2002.
4. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию: учебник для вузов / Ю.С. Ченцов. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 495 с.