

З М І С Т

Перелік умовних скорочень	5
Вступ.....	7
РОЗДІЛ 1. ХРОМОСОМИ	9
1.1. Морфологія хромосом	10
1.2. Класифікація хромосом.....	13
1.3. Хромосомні аномалії	14
1.3.1. Хромосомні аномалії, обумовлені зміною кількості хромосом.....	15
1.3.2. Хромосомні аберації, асоційовані зі зміною структури хромосом.....	22
1.3.3. Фрагільні сайти хромосом.....	52
1.3.4. Міксоплоїдія.....	55
1.4. Бази даних хромосомних аномалій	57
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І СКРИНІНГ ХРОМОСОМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	61
2.1. Методи діагностики хромосомних захворювань	61
2.1.1. Цитогенетичні методи дослідження.....	62
2.1.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	89
2.1.2.1. Молекулярно-цитогенетичні методи.....	89
2.1.2.1.1. Виділення нуклеїнових кислот	89
2.1.2.1.2. Методи, засновані на гібридизації.....	92
2.1.2.1.3. Методи, засновані на полімеразній ланцюговій реакції.....	110
2.1.2.2. Секвенування наступного покоління	124
2.1.3. Порівняльна характеристика традиційних цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів дослідження	128
2.2. Скринінг та діагностика хромосомних аберацій	133
2.2.1. Пренатальний скринінг та діагностика хромосомних аберацій	133
2.2.2. Постнатальний скринінг та діагностика хромосомних аберацій	139
РОЗДІЛ 3. ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ	145
3.1. Хромосомні хвороби, зумовлені зміною кількості хромосом	145
3.1.1. Синдроми поліплоїдії	145

3.1.1.1. Синдром триплоїдії.....	145
3.1.1.2. Синдром тетраплоїдії.....	154
3.1.2. Синдроми анеуплоїдії.....	158
3.1.2.1. Анеуплоїдія соматичних хромосом (аутосом)	159
3.1.2.1.1. Трисомії.....	159
3.1.2.1.1.1. Синдром трисомії 13 (синдром Патау).....	159
3.1.2.1.1.2. Синдром трисомії 16.....	169
3.1.2.1.1.3. Синдром трисомії 18 (синдром Едвардса).....	178
3.1.2.1.1.4. Синдром трисомії 21 (синдром Дауна)	192
3.1.2.2. Анеуплоїдія статевих хромосом (гоносом)	221
3.1.2.2.1. Синдром моносомії X (синдром Шерешевського-Тернера)	227
3.1.2.2.2. Синдроми полісомії статевих хромосом	243
3.1.2.2.2.1. Синдром 47, ХХУ (синдром Клайнфельтера)...	243
3.1.2.2.2.2. Синдром 47, ХУУ (синдром Джейкобс).....	253
3.1.2.2.2.3. Синдром трисомії X.....	259
3.2. Хромосомні хвороби, зумовлені зміною структури хромосом	264
3.2.1. Синдроми хромосомних делецій.....	264
3.2.1.1. Синдром делеції 4p (синдром Вольфа-Хіршхорна) .	266
3.2.1.2. Синдром делеції 5p (синдром котячого крику)	279
3.2.1.3. Синдром делеції 7q11.23 (синдром Вільямса).....	288
3.2.1.4. Синдром делеції 17p11.2 (синдром Сміт-Магеніс) .	300
3.2.1.5. Синдром делеції 17q21.31 (синдром Кулена-де Фріза).....	315
3.2.1.6. Синдром делеції 22q11.2 (синдром Ді Джорджі) ...	322
3.2.2. Синдроми хромосомних дуплікацій	338
3.2.2.1. Синдром мікродуплікації 17p11.2 (синдром Потоцькі-Лупські)	338
3.2.2.2. Синдром мікродуплікації 7q11.23.....	347
3.2.2.3. Синдром дуплікації 22q11.2	355
3.2.3. Синдроми, зумовлені наявністю ізохромосоми.....	363
3.2.3.1. Синдром Палістера-Кілліана	363
3.2.4. Синдром, зумовлений транслокацією	375
3.2.4.1. Синдром Емануель	375
3.3. Синдром, асоційований з фрагільним сайтом хромосом	384
3.3.1. Синдром фрагільної X-хромосоми (синдром Мартіна-Белл)..	384
3.4. Вебресурси хромосомних захворювань.....	419
Тестові завдання для самоконтролю.....	422

Перелік умовних скорочень

- ВАП - відкрита артеріальна (боталова) протока
ДМПП - дефект міжпередсердної перегородки
ДМШП - дефект міжшлуночкової перегородки
ЗВУР - затримка внутрішньоутробного розвитку
ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота
мтДНК - мітохондріальна ДНК
пкДНК - позаклітинна ДНК
РАС - розлади аутистичного спектра
СДУГ - синдром дефіциту уваги та гіперактивності
аCGH - матрична порівняльна геномна гібридизація (array comparative genomic hybridization)
ACMG - Американська колегія медичної генетики та геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics)
ACOG - Американська колегія акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists)
bp - пара нуклеотидів (base pair)
CdcS - синдром котячого крику (cri-du-chat (cat's cry) syndrome)
CGH - порівняльна геномна гібридизація (comparative genomic hybridization)
CISH - хромогенна гібридизація *in situ* (chromogenic *in situ* hybridization)
CMA - хромосомний мікроматричний аналіз (chromosomal microarray analysis)
CNV - варіації числа копій (copy number variations)
DGS - синдром Ді Джорджі, вело-кардіо-фаціальний синдром (DiGeorge syndrome, velo-cardio-facial syndrome)
DS - синдром Дауна (Down syndrome)
DSB - розрив дволанцюжкової ДНК (DNA double-strand breaks)
DSCR - критична область синдрому Дауна (Down syndrome critical region)
ES - синдром Емануель (Emanuel syndrome)
FISH - флуоресцентна гібридизація *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization)
FoSTeS - зупинка реплікаційної вилки та перемикання матриці (fork stalling and template switching)
FXS - синдром фрагільної X-хромосоми, синдром Мартіна-Белл (Fragile X syndrome, Martin-Bell syndrome)
GISH - геномна гібридизація *in situ* (genomic *in situ* hybridization)
HR - гомологічна рекомбінація (homologous recombination)
HSA21 - людська хромосома 21 (human chromosome 21)
ISH - гібридизація *in situ* (*in situ* hybridization)
KdVS - синдром Кулена-де Фріза, (Koolen-de-Vries Syndrome)
KS - синдром Клайнфельтера (Klinefelter syndrome)
LCR - малокопійні повтори (low copy repeats)
MAPH - мультиплексна ампліфікація зондів для гібридизації (multiplex amplification and probe hybridization)
MCB - багатобарвний бендинг (multicolor banding)

- M-FISH - багатобарвна FISH (multicolor FISH)
- MLPA - мультиплексна залежна від лігування ампліфікація зонда (multiplex ligation-dependent probe amplification)
- MMBIR - опосередкована мікрогомологією реплікація, індукована розривами (microhomology-mediated break-induced replication)
- NAHR - міжхромосомна неалельна гомологічна рекомбінація (non-allelic homologous recombination)
- NGS - секвенування наступного покоління (next-generation sequencing)
- NHEJ - неалельна гомологічна рекомбінація з'єднання негомологічних кінців ДНК (nonhomologous end-joining)
- NIPS - неінвазивний пренатальний скринінг (non-invasive prenatal screening)
- NIPT - неінвазивне пренатальне тестування (non-invasive prenatal testing)
- NT - комірний простір (nuchal translucency)
- PKS - синдром Палістера-Кіліана (Pallister-Killian syndrome)
- PTLS - синдром Потоцькі-Лупські (Potocki-Lupski syndrome)
- QF-PCR - кількісна флуоресцентна полімеразна ланцюгова реакція (quantitative fluorescent polymerase chain reaction)
- qPCR - кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі (quantitative real-time polymerase chain reaction)
- SKY - спектральне каріотипування (spectral karyotyping)
- SMS - синдром Сміт-Магеніс (Smith-Magenis syndrome)
- SNV - однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants)
- TCS - секвенування транскриптома (transcriptome sequencing)
- TGP - секвенування таргетних генів (targeted gene panel)
- TS - синдром Шерешевського-Тернера (Turner syndrome)
- TSS - сайт старту транскрипції (transcription start site)
- UPD - однобатьківська дисомія (uniparental disomy)
- UTR - нетрансльована область (untranslated region)
- WES - повноекзомне секвенування (whole-exome sequencing)
- WGS - повногеномне секвенування (whole-genome sequencing)
- WHS - синдром Вольфа-Хіршхорна (Wolf-Hirschhorn syndrome)
- WS - синдром Вільямса (Williams syndrome)
- WSCR - критичний регіон синдрому Вільямса (Williams syndrome critical region)

ВСТУП

Гени передаються нашому роду, але наше «я» передається залишеними словами

Дж. Патрік Гукін (J. Patrick Gookin)

Хромосомні аномалії є найпоширенішою причиною вроджених аномалій, вад розвитку. Приблизно 15 % випадків зареєстрованих вроджених вад розвитку органів і систем асоційовані з кількісними або якісними порушеннями хромосомного апарату людини. Хромосомні аберації займають значну частку у структурі причин мимовільних абортів та перинатальної смертності дітей. Кількісні зміни та хромосомні аберації асоціюються з розвитком хромосомних захворювань, які суттєво погіршують якість життя, сприяють інвалідизації серед населення та найчастіше індукують передчасний танатогенез.

Широке впровадження сучасних методів діагностики у практику медико-генетичного консультування та пренатальної діагностики забезпечило суттєві успіхи у профілактиці хромосомних захворювань.

Цитогенетичні методи дослідження, безумовно, відіграють важливу роль у діагностиці багатьох патологічних станів на різних стадіях онтогенезу людини. Але на початку XXI століття класична цитогенетика цілком і повністю поступилася місцем «молекулярному каріотипуванню» та функціональній геноміці. Повне розшифрування структури людського геному у квітні 2003 року, встановлення точної нуклеотидної послідовності всіх 23 пар хромосом; розробка технології одночасної реєстрації експресійних профілів багатьох тисяч генів; можливість візуалізації експресії окремих генів та генних кластерів в інтерфазному ядрі, розвиток біоінформаційного аналізу стосовно «дизисом» з описом мікрodelецій та дуплікацій (del/dup), варіантів числа

копій (copy number variants – CNV) та варіантів з невизначеним значенням (variants of uncertain significance – VOUS) – все це стало надзвичайним явищем у розвитку медичної науки, яке значно розширило діагностичні можливості клініцистів.

Наразі кількість «нових» хромосомних синдромів, асоційованих у тому числі з механізмами неповної пенетрантності, збільшується майже з кожним випуском фахових журналів з медичної генетики. Особливо великого значення молекулярно-генетичні методи набули при проведенні пренатального дослідження фетальної позаклітинної ДНК (пкДНК) в сироватці крові як первинного скринінгу. Це надало можливість діагностувати хромосомні захворювання в найбільш ранні терміни. Нині результати геномних досліджень є воістину революційними, що змінюють суспільний погляд на таргетну діагностику, лікування та профілактику генетично детермінованих хвороб людини, наблизивши еру персоналізованої медицини.

Цінність цього посібника, на наш погляд, полягає у спільному наведенні науково обґрунтованої текстової та графічно-ілюстративної інформації. Кожна рубрика розділу, в якому обговорюється певна хромосомна аномалія, побудована за стандартизованим форматом, а саме: визначення поняття, термінологічний опис, генетичний профіль, популяційна зустрічальність, патогномічні клінічні ознаки та симптоми, методи сучасної діагностики, менеджмент пацієнтів з урахуванням прогнозованої тривалості життя. Після кожного підрозділу, наведено цінну контактну інформацію у вигляді вебпосилань на електронні джерела діагностичних довідників, баз даних всесвітніх банків генетичного матеріалу, чинних міжнародних або вітчизняних медико-генетичних центрів, організацій, фондів та пацієнто-центрованих груп підтримки, а також надається список використаних літературних джерел.

Наприкінці ми наводимо постійну примітку до тез образних Бар-Харборських лекцій, адресовану студентам-курсантам видатного вченого, піонера картування хромосом, фундатора медичної генетики Віктора Мак-Кьюсика (Victor Almon McKusick): «Please call my attention to errors of omission or comission».