

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-102-112>

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ II: СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

ВОЛКОВ А.Н.^{1*}, РЫТЕНКОВА О.И.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» г. Кемерово, Россия

Резюме

Мутации являются естественным генетическим механизмом приспособления видов к меняющимся условиям среды обитания. Структурные хромосомные перестройки играют важную роль в эволюционных преобразованиях видов, что доказывают результаты сравнения кариотипов человека и родственных видов приматов. С медицинской точки зрения практический интерес представляют мутации, влияющие на здоровье человека. Хромосомные мутации, или aberrации, выявляемые у человека, очень разнообразны. Столь же широк спектр их возможных клинических проявлений. Сбалансированные хромосомные перестройки зачастую не влияют на здоровье и репродуктивную способность носителей. При этом сохраняется риск хромосомного дисбаланса у потомства. Ряд заболеваний человека ассоциирован с повышенной частотой хромосомных aberrаций, что коррелирует с вероятностью возникновения злокачественных новообразований. Несбалансированные aberrации, как правило, имеют выраженное негативное влияние на здоровье. Хотя в большинстве случаев они совместимы с жизнью, носители демонстрируют разнообразные психические и физиологические отклонения и пороки развития. Продолжительность жизни и репродуктивный потенциал лиц с несбалансированными хромосомными аномалиями снижены, что уменьшает вероятность сохранения и дальнейшего распространения мутаций в следующих

поколениях. Для диагностики хромосомных аномалий используются цитогенетические методы. В предлагаемой лекции анализируется механизм формирования хромосомных мутаций и их разнообразие. Рассматриваются возможные медицинские последствия наличия сбалансированных и несбалансированных хромосомных перестроек. Вниманию читателя предлагаются синдромы, связанные с повреждением хромосом. Описание иллюстрируется реальными изображениями кариотипов пациентов. Демонстрируются примеры записи кариотипов с хромосомными аномалиями в соответствии с международной номенклатурой. Лекция ориентирована, прежде всего, на студентов медико-биологических специальностей, молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности цитогенетические методы исследований, и врачей, сталкивающихся с необходимостью анализировать и интерпретировать результаты цитогенетического анализа. Для усвоения обсуждаемого материала рекомендуется ознакомление с предыдущей лекцией цикла.

Ключевые слова: цитогенетика, кариотип, хромосомы, хромосомные мутации

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть II: структурные перестройки хромосом человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 102-112. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-102-112>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru
© Волков А.Н. и др.

REVIEW ARTICLES

CYTOGENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART II: CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS

ALEXEY N. VOLKOV¹*, OKSANA I. RYTENKOVA²¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Mutations represent a natural mechanism for adaptation of species to changing environmental conditions. Chromosomal rearrangements play a pivotal role in the evolution, as evidenced by the comparison of human and non-human primate karyotypes, and have diverse clinical consequences. In most cases chromosomal aberrations are compatible with life, yet their carriers might show a variety of mental and physiological abnormalities and malformations. Albeit chromosomal rearrangements often do not affect the health and reproductive ability, offspring of their carriers still have a high risk of inherited disorders. Most notably, chromosomal aberrations strongly correlate with cancer risk. When unbalanced, chromosomal

abnormalities are associated with reduced life expectancy and reproductive potential. In this lecture, we analyse the mechanisms of chromosomal aberrations, review their diversity, and describe significant clinical consequences such as inherited syndromes which are illustrated with images of patients' karyotypes. The lecture is primarily aimed at biomedical students, researchers and physicians who often have an unmet need to analyse and interpret the results of cytogenetic analyses.

Keywords: cytogenetics, karyotype, chromosomes, chromosomal aberrations

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova. Cytogenetic techniques in current biomedical research. Part II: chromosomal rearrangements. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 102-112. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-102-112>

**Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Alexey N. Volkov, et al.

Введение

Способность изменяться в непостоянных условиях среды обитания является одним из важнейших условий выживания организмов. Это свойство заложено в самой основе жизни и реализуется на разных уровнях ее организации – от молекулярного до организменного и популяционно-видового. При этом сохранение новых адаптивных признаков и передача их следующим поколениям возможны только в случае закрепления информации на генетическом уровне. Поскольку универсальным хранителем наследственной информации у живых объектов является ДНК, фиксация изменений осуществляется путем изменения структуры генетического кода. Такие изменения называются мутациями. С биологической точки зрения мутации являются естественным проявлением пластич-

ности генома, без которой адаптация и эволюция живых организмов были бы невозможны. В этом смысле они не могут рассматриваться как аномалии.

Это утверждение может показаться противоречащим опыту медицинской генетики. Как известно, многие мутации у человека ассоциированы с различными функциональными нарушениями, болезнями и могут быть летальны на разных стадиях онтогенеза [1–4]. Более того, существует корреляция между интенсивностью воздействия ряда экзогенных факторов (радиация, производственные и бытовые токсиканты и пр.) на организм и уровнем выявляемых у него хромосомных aberrаций [5–8].

Такое одностороннее восприятие мутационного процесса объясняется проблематичностью поиска «положительных» с точки зрения

адаптации к среде мутаций у человека. Сложность биологической организации и механизмов приспособления, низкая плодовитость, длительный период смены поколений – все это затрудняет исследование динамики генетических изменений у человека в краткосрочной перспективе. Поэтому неопределимую роль в эволюционной генетике играют сравнительные исследования генома человека и биологически родственных видов. Сопоставление кариотипов человека и приматов стало значительной вехой в развитии теории эволюции и изучении происхождения нашего вида [9,10].

Так, сравнение геномов человека и шимпанзе позволило обнаружить уникальность нуклеотидной композиции человека лишь в 1,23% геномной ДНК. При этом более 3% генома Homo sapiens охвачено протяженными делециями и инсерциями, не выявленными у родственного вида. Хромосомные инверсии и транслокации (включающие порой целые хромосомы) определяют еще большую долю структурных различий. Классическим примером эволюционной роли хромосомных перестроек является образование 2-й хромосомы человека из двух предковых акроцентрических хромосом в ходе Робертсоновской транслокации [9,10].

В зависимости от уровня произошедших изменений мутации традиционно делят на генные, хромосомные и геномные. В цикле лекций, посвященных молекулярно-генетическим методам исследований, мы подробно обсуждали способы изучения и медицинское значение генных мутаций у человека. В предстоящих беседах мы остановимся на хромосомных и геномных мутациях. В этих случаях размер измененных участков генома столь велик, что для их выявления и изучения может использоваться цитогенетический анализ. В данной лекции будут рассмотрены механизмы образования структурных перестроек хромосом челове-

ка, или aberrаций, их разнообразие и влияние на здоровье человека.

Разнообразие структурных перестроек хромосом

Для осуществления любой структурной перестройки хромосом требуются два события. Сначала должен произойти разрыв сахаро-фосфатного остова ДНК, а затем воссоединение свободных концов хромосомы. В норме такие участки быстро восстанавливают исходную структуру благодаря действию ферментов репарации. Однако при недостаточности этого механизма и/или большой интенсивности мутационного воздействия часть повреждений оказывается вовлеченной в образование перестроек.

О высокой интенсивности образования хромосомных повреждений в клетке и значении репарации в восстановительных процессах свидетельствует анализ случаев анемии Фанкони, синдрома Блума и других заболеваний с нарушением репаративных процессов [11,12]. Помимо многочисленных морфологических и физиологических отклонений в организме пациентов, при цитогенетическом анализе клеток крови отмечается необычно высокий уровень хромосомных перестроек различной сложности (рисунок 1). При этом удается проследить первичные события, приведшие к данным aberrациям. В простейшем случае происходит разрыв одной или двух хроматид с отделением и потерей терминальных хромосомных сегментов. Однако если наблюдается более одного разрыва в одной или нескольких хромосомах, появляется возможность дальнейшего их воссоединения с образованием аномальных хромосом причудливой формы.

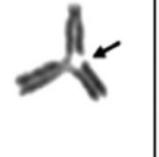
Интересно, что для пациентов с названными заболеваниями характерно раннее появление множественных злокачественных новообразований в различных органах. Отсюда следует

Рисунок 1.

Хромосомные aberrации, выявляемые у пациентов с повышенной ломкостью хромосом [11].

Figure 1.

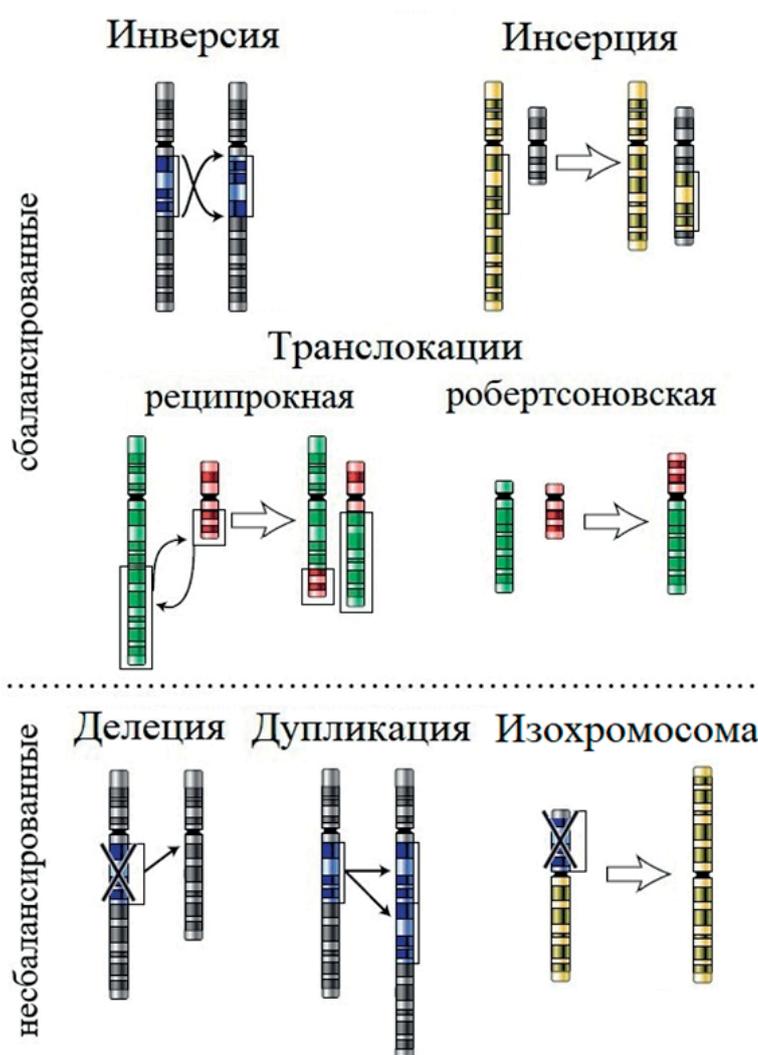
Chromosomal aberrations detected in patients with increased chromosome fragility [11].

Хроматидные разрывы	Изо-хроматидный разрыв	Три-радиальная хромосома	Квадри-радиальная хромосома	Поли-радиальная хромосома	Кольцевая и дисцентрическая хромосомы
					
1 разрыв	1 разрыв	2 разрыва	2 разрыва	4 разрыва	2 одновременных разрыва

логичное заключение о связи хромосомной нестабильности (спонтанной или индуцированной внешними факторами) с риском развития рака. Очевидно, хромосомные перестройки не просто дестабилизируют геном, но и приводят к формированию онкогенных последовательностей ДНК и/или активации «молчащих» про-онкогенов. С другой стороны, необходимость изучения хромосомной нестабильности в клетках пациентов при анемии Фанкони и синдроме Блума демонстрирует диагностическую значимость цитогенетического анализа, которая не ограничивается областью онкологии [13].

Существуют различные классификации структурных перестроек хромосом. С точки зрения количества вовлеченных хромосом можно выделить внутривнутрихромосомные и межхромосомные перестройки. С другой стороны, в зависимости от сохранения суммы исходного генетического материала различают сбалансированные и несбалансированные aberrации (рисунок 2). Считается, что сбалансированные aberrации в большинстве случаев не несут угрозы жизни и здоровью их обладателю. Частота и спектр таких aberrаций в популяции с трудом поддаются изучению, т.к. носители, как правило, не демонстрируют каких-либо физиологических или морфологических отклонений от нормы. Напротив, несбалансированные перестройки обычно сопровождаются выраженными аномалиями развития и выявляются при медицинском осмотре уже в раннем возрасте. В дальнейшем они могут стать угрозой здоровью и даже вызвать гибель пациента.

Одним из наиболее частых типов сбалансированных aberrаций являются инверсии, при которых происходит поворот фрагмента хромосомы на 180° . В некоторых случаях осью вращения является центромера, что определяет инверсию как перичентрическую. Если при вращении центромера не затрагивается, говорят о парацентрической инверсии. При инсерциях часть хромосомы может быть перенесена на другую хромосому и интегрирована в ее структуру. Хромосома-донор укорачивается, а хромосома-реципиент становится длиннее. Транслокации характеризуются обменами участками между хромосомами. При реципрокной транслокации происходит взаимный обмен фрагментами хромосом-участниц. Робертсоновские транслокации приводят к слиянию двух акроцентрических хромосом с образованием новой метацентрической или субме-



тацентрической хромосомы [14].

Несбалансированные хромосомные перестройки сопровождаются потерей или приобретением генетического материала и, соответственно, уменьшением или увеличением объема генетической информации в данном геноме. При делециях часть хромосомного материала утрачивается, а при дупликациях дублируется и остается в составе исходной хромосомы. Изохромосомы фактически являются продуктом двух событий: делеции одного из плеч и дупликации другого плеча в пределах одной хромосомы. Дуплицированное плечо переносится через центромеру, занимая место утраченного плеча. Вновь образованная хромосома метацентрическая, состоит из двух зеркально отраженных частей с осью симметрии, проходящей по центромере [14].

Следует отметить, что выявление и анализ большинства структурных хромосомных перестроек возможны только при использовании

Рисунок 2.

Некоторые типы структурных перестроек хромосом человека.

Figure 2.

Some structural rearrangements of human chromosomes.

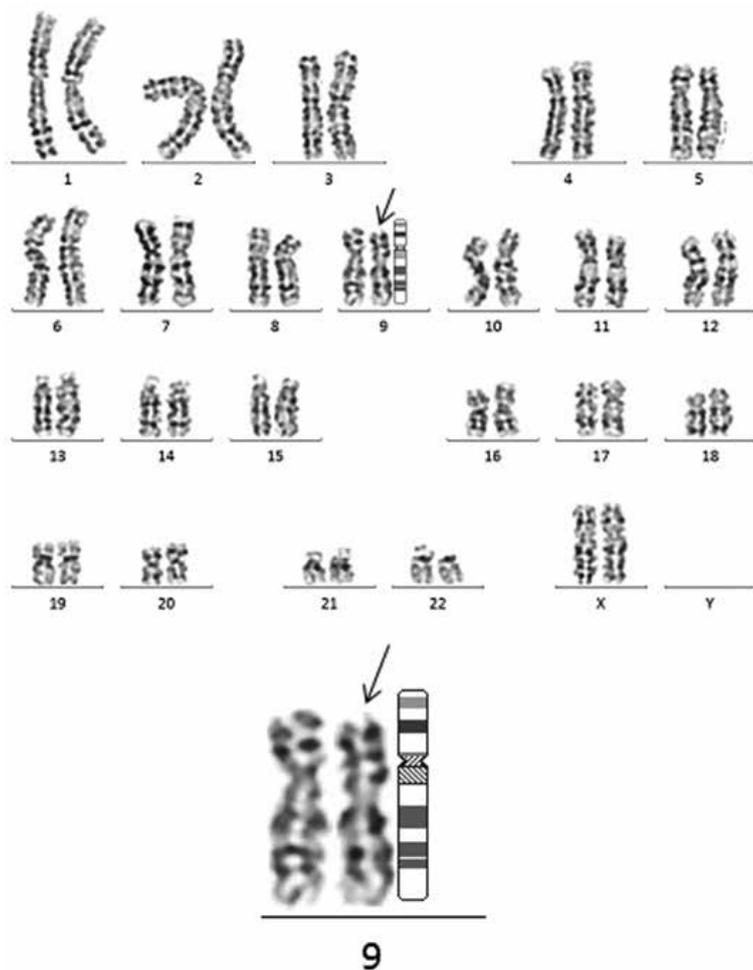


Рисунок 3.

Кариотип с аберрантной хромосомой 9 (указана стрелкой).

Figure 3.

Karyotype with aberrant chromosome 9 (arrowed).

дифференциального окрашивания препаратов метафазных (реже – профазных) хромосом. Наиболее распространенным является окрашивание хромосом азур-эозином по Романовскому-Гимзе с их предварительной обработкой раствором трипсина (GTG-окрашивание). При этом гетерохроматиновые районы хромосом с максимальной компактизацией хроматина образуют темные поперечные полосы – бэнды, а менее компактные участки эухроматина выявляются в виде светлых полос – интербэндов. Сочетание бэндов и интербэндов в нормальных хромосомах всегда постоянно, что позволяет использовать их в качестве эталона при идентификации каких-либо структурных аномалий.

Сбалансированные хромосомные aberrации у человека – возможный фактор риска для здоровья

Одной из наиболее распространенных сбалансированных хромосомных aberrаций у человека является перичентрическая инверсия хромосомы 9 (рисунок 3). При ее формировании происходят разрывы в коротких и длинных

плечах хромосомы вблизи центромеры, переворот центрического фрагмента и повторное встраивание его в хромосому. По некоторым данным, популяционная частота перестройки находится в пределах 1,5–3% [15–17], она обнаруживается как среди здоровых людей, так и у лиц с различными нарушениями здоровья. Клиническое значение aberrации дискутируется на протяжении длительного времени.

В одном из недавно проведенных исследований было установлено, что перичентрическая инверсия хромосомы 9 обнаруживается среди лиц с бесплодием с частотой 3,76%, что не на много превышает общую популяционную частоту (2,27%). Это свидетельствует об отсутствии выраженного естественного отбора против носительства данной мутации [15]. В ряде исследований оценивалось влияние наличия инверсии на репродуктивный успех носителей. Например, для этого обследовались как лица с нормальным кариотипом, так и носители мутации, прибегшие к использованию вспомогательных репродуктивных технологий. При этом не было обнаружено достоверных отличий между группами по таким показателям, как доля успешных зачатий, вероятность имплантации и наступления клинической беременности, доля живорождений и доля незавершившихся беременностей. Очевидно, наличие инверсии существенным образом не сказывается на репродуктивной способности носителей [16].

Кроме того, предпринимались попытки выявить специфические аномалии развития или иные маркеры, ассоциированные с носительством рассматриваемой мутации. Сравнился спектр нарушений здоровья в двух больших когортах пациентов без инверсии и с инверсией. Соотношение лиц с задержкой психомоторного и умственного развития в двух группах практически совпадали, а доли пациентов с врожденными аномалиями развития составили соответственно 17,5% и 15,3%. Доля лиц с задержкой роста и/или полового развития в первой группе была даже несколько выше, также как и доля обследуемых с нарушением гаметогенеза [17]. Это укладывается в рамки сложившегося мнения о том, что данная хромосомная перестройка должна рассматриваться как проявление естественного структурного полиморфизма кариотипа человека без заметного дезадаптивного эффекта.

Влияние хромосомных aberrаций на морфофизиологические особенности и состояние

здоровья носителя определяется особенностью участков генома, вовлеченных в хромосомную перестройку. В случае с перичентрической инверсией хромосомы 9 отсутствие выраженного эффекта может быть связано с тем, что в измененных участках преобладает гетерохроматин. Гетерохроматиновые области приурочены к центромерным и теломерным областям хромосом, несут небольшое количество активных генов или не содержат их вовсе. Напротив, в случае с анемией Фанкони и синдромом Блума, по-видимому, абберации могут затронуть активные кодирующие участки генома и привести к изменению функции генов. Превосходной иллюстрацией этого предположения может служить также хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), вызванный специфической хромосомной абберацией – так называемой филадельфийской хромосомой.

Впервые связь хромосомных аббераций с раком была установлена вскоре после установления хромосомного числа у человека. Два исследователя из Филадельфии – П. Ноуэлл (P. C. Nowell) и Д. Хангерфорд (D. A. Hungerford) описали аномальную хромосому 22, обнаруженную у пациентов с ХМЛ. Эта необычно маленькая по сравнению с нормальной хромосомой была позднее названа филадельфийской (Ph). Хромосома является результатом реципрокной транслокации между частью длинного плеча хромосомы 9 и частью длинного плеча хромосомы 22 (рисунком 4) [18,19].

Согласно Международной цитогенетической номенклатуре человека (The International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN), при написании формулы хромосомной абберации необходимо указать ее буквенный код (в случае с транслокациями – t), затем номера вовлеченных хромосом (в данном случае – 9 и 22) и, наконец, плечи и их сегменты, затронутые у хромосом-участниц (в данном случае – q34 и q11 соответственно). Таким образом, пациенты с ХМЛ (по крайней мере, более 95% из них) имеют клон аномальных лейкоцитов с кариотипом 46,XX,t(9;22)(q34;q11) или 46,XY,t(9;22)(q34;q11) в зависимости от пола. Филадельфийская хромосома может быть идентифицирована при цитогенетическом анализе клеток крови, что стало «золотым стандартом» в диагностике ХМЛ.

Но почему сбалансированная реципрокная транслокация должна нести патологический

эффект? Несмотря на сохранение суммы генетической информации, хромосомная аномалия приводит к изменению нуклеотидной последовательности в точках разрыва. Нормальный ген *ABL1*, локализованный в q34 регионе длинного плеча хромосомы 9, кодирует тирозинкиназу. Этот фермент участвует в контроле клеточного деления и в зрелых лейкоцитах неактивен. Ген *BCR* находится в области q11 длинного плеча хромосомы 22 и кодирует белок, не имеющий отношения к тирозинкиназе и контролю клеточного деления. При этом *BCR* постоянно находится в состоянии «включено» за счет активного промотора. Транслокация t(9;22)(q34;q11) приводит к образованию химерного гена *BCR-ABL1*, который за счет активного промотора *BCR* начинает производить химерный белок BCR-ABL1, обладающий тирозинкиназной активностью. Этот белок запускает цепь биохимических процессов, ведущих к злокачественному перерождению клеток крови [18, 19].

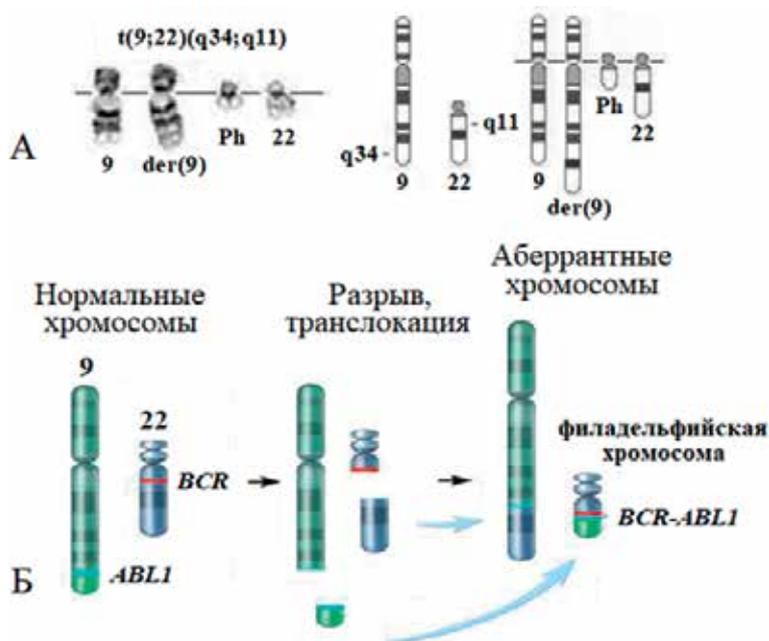
Робертсоновские транслокации происходят с участием акроцентрических хромосом. Эти события наблюдаются довольно часто и имеют различные клинические последствия. В кариотипе человека 10 акроцентриков (6 хромосом из группы D и 4 из группы G). Их морфологической особенностью является наличие едва различимых коротких плеч и спутников в терминальных участках этих плеч. Спутники содержат участки ДНК с повторяющимися последовательностями генов рРНК, и в период интерфазы эти регионы совместно формиру-

Рисунок 4.

Идеограмма хромосом, вовлеченных в образование филадельфийской хромосомы (А), и механизм образования химерного гена *BCR-ABL1* (Б).

Figure 4.

Ideogram of chromosomes involved in the formation of the Philadelphia chromosome (A), and the mechanism of formation of the *BCR-ABL1* chimeric gene (B).



ют ядрышко, где активно синтезируется рРНК [20]. Такая естественная склонность к объединению акроцентрических хромосом делает вероятным их попарное слияние короткими плечами с формированием новых мета- или субметацентрических хромосом. Для обозначения таких деривативных хромосом в кариотипе ISCN рекомендует использовать символ «rob» или более современный – «der» (рисунок 5).

По приблизительным оценкам, робертсоновские транслокации встречаются в обычной популяции с частотой 1:1000, что позволяет их считать наиболее распространенным типом хромосомных перестроек у человека. Если мутация произошла в гаметах родителей, она может быть унаследована потомством и распространиться на все соматические клетки. Когда в транслокации участвуют негомологичные хромосомы, у потомства ожидается сбалансированный кариотип с робертсоновской транслокацией, например 45,XY,der(13;14)(q10;q10) (рисунок 5А). В некоторых случаях aberrация может нарушать нормальное протекание гаметогенеза у носителя, что приводит к снижению фертильности или бесплодию [20,21]. В остальных аспектах развитие и здоровье таких лиц не отличается от прочих. По этой причине выявление и точный подсчет частоты таких aberrаций в популяции затруднительны.

Другой возможный исход образования робертсоновской транслокации связан с серьезными патологическими эффектами у потомства. Если у одного из родителей произошла транслокация с участием двух гомологичных хромосом, они неизбежно окажутся в одной гамете. Такая половая клетка является несбалансированной по числу хромосом, участву-

ющих в транслокации. Образующаяся после оплодотворения зигота будет нести избыточный генетический материал, что приводит к формированию кариотипа с трисомией по одной из акроцентрических хромосом, например 46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21 (рисунок 5Б).

Считается, что до 5% случаев синдрома Дауна являются результатом робертсоновской транслокации между 21 хромосомами в гаметах одного из родителей. В отличие от регулярной трисомии 21, данный вариант является наследуемым и может повторяться в данной семье. Робертсоновские транслокации с участием других акроцентрических хромосом могут приводить к формированию несбалансированного кариотипа плода, несовместимого с жизнью. Это становится причиной привычного невынашивания беременности у вполне здоровых родителей [22]. По этой причине таким семейным парам показано кариотипирование для установления источника транслокации в семье. Последующие беременности должны сопровождаться процедурой пренатальной генетической диагностики с целью анализа кариотипа плода и своевременного выявления хромосомной аномалии.

Клинические последствия носительства несбалансированных хромосомных мутаций

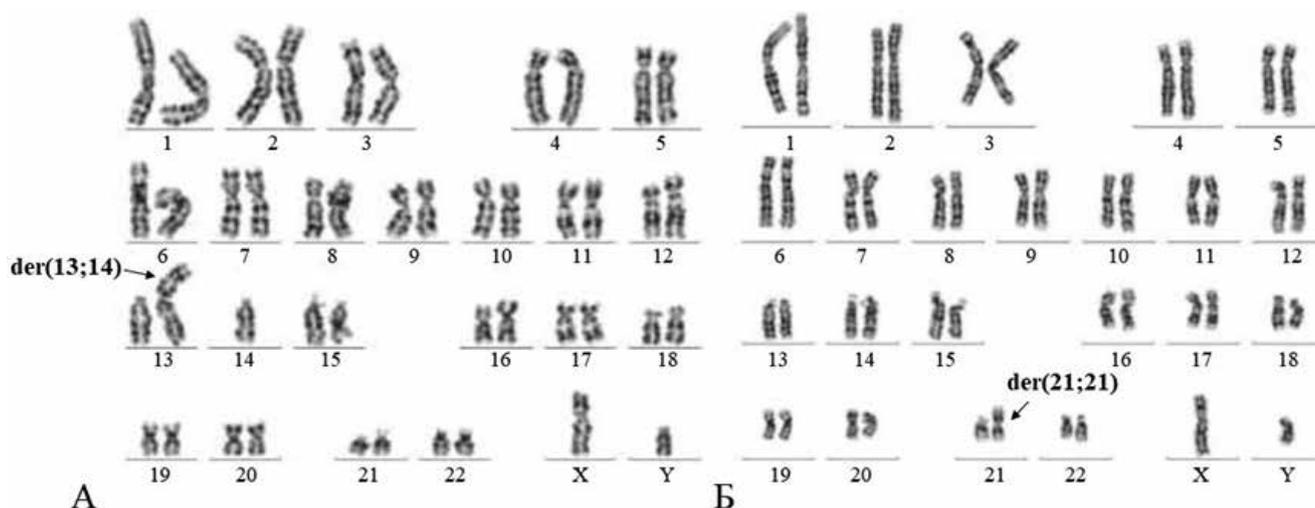
Несбалансированные хромосомные мутации обладают выраженным патологическим эффектом, так как сопровождаются потерей или приобретением избыточной генетической информации. Их классификация и систематизация с точки зрения возможных клинических эффектов затруднительна ввиду огромного числа вариантов перестроек с участием любой из 23

Рисунок 5.

Кариотипы с робертсоновскими транслокациями между 13 и 14 хромосомами (А) и между двумя 21 хромосомами (Б).

Figure 5.

Karyotypes with Robertsonian translocations between chromosomes 13 and 14 (A) and between two 21 chromosomes (B).



хромосом человека или их комбинации [14].

Существует группа наследственных заболеваний с относительно высокой частотой в популяции и сходным механизмом формирования, получивших наименование «делеционные синдромы». Как следует из названия, причиной этих патологий является хромосомная делеция с последующей потерей отделившегося фрагмента. Даже при наличии интактной гомологичной хромосомы наблюдается выраженная клиническая картина, специфичная для каждого из делеционных синдромов. При этом выявляются и некоторые общие признаки, присущие многим хромосомным болезням.

Одним из распространенных делеционных синдромов является синдром кошачьего крика, встречающийся с частотой 1:15,000 – 1:50,000 среди живорожденных детей. Кариотип пациентов 46,XY,del(5)(p15) или 46,XX,del(5)(p15) с характерной делецией терминальной части короткого плеча хромосомы 5 (**рисунок 6**).

Из-за аномалии строения гортани и нёба новорожденные во время плача издают характерный звук, напоминающий кошачий крик. Данное нарушение также приводит к трудностям при сосании и глотании, что усугубляет замедления роста и развития в раннем неонатальном периоде. При рождении выявляются микроцефалия, микрогнатия, многочисленные лицевые дисморфии: широко расставленные глаза (гипертелоризм), уплощенная и широкая носовая перегородка, опущенные углы рта, низко посаженные и выступающие уши и пр. Среди соматических пороков развития отмечаются гипотония, сердечная и почечная недостаточность, поражение отдельных участков головного мозга. На протяжении жизни наблюдаются когнитивные, речевые и моторные нарушения [23]. Пациенты с синдромом кошачьего крика характеризуются сниженной репродуктивной способностью и, как правило, не имеют потомства. Это значит, что абсолютное большинство случаев связано с мутацией *de novo*, возникшей в гаметax одного из родителей пациента. При этом соматические клетки родителей, очевидно, не несли генетической аномалии.

Вместе с тем в ряде случаев несбалансированная хромосомная аномалия передается потомству от родителей, которые сами были носителями сбалансированной перестройки без каких-либо сопутствующих отклонений в состоянии здоровья. Так, в медико-генетической консультации ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) на-

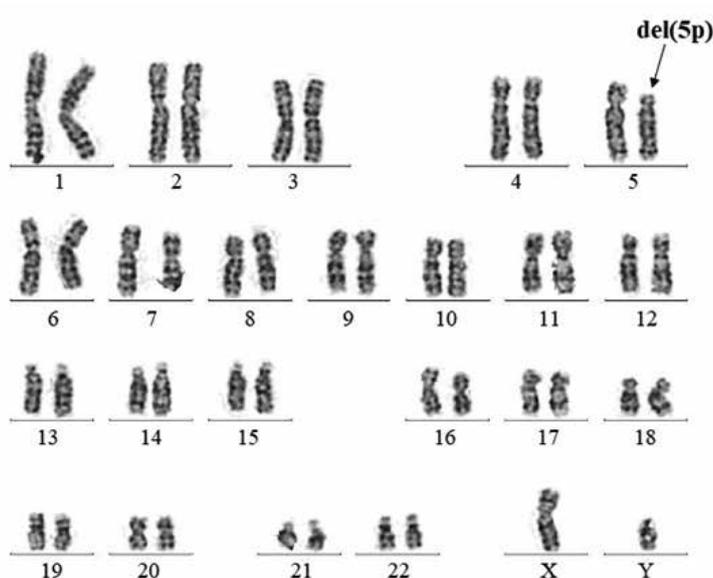


Рисунок 6.

Кариотип с делецией короткого плеча хромосомы 5

Figure 6.

Karyotype with deletion of the short arm of chromosome 5 [24].

блюдалась пациентка с частичной трисомией по длинному плечу хромосомы 2 с кариотипом 46,XX,der(9)t(2;9)(q33;p24)pat (**рисунок 7А**). Дополнительный хромосомный материал у пробанда присутствовал в составе перестроенной хромосомы 9, которая была унаследована от отца. При этом мужчина имел в кариотипе сбалансированную транслокацию с вовлечением хромосом 2 и 9. Его кариотип – 46,XY,t(2;9)(q33;p24) (**рисунок 7Б**). Мужчина не только сохранил репродуктивную способность, но и не демонстрировал каких-либо отклонений в развитии и состоянии здоровья, чего нельзя сказать о его дочери.

При рождении у девочки выявлено поражение ЦНС смешанного генеза 2-й степени, отмечена гипотрофия 1-й степени. В дополнение к этому наблюдалась постгипоксическая кардиопатия и малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аномальная хорда).

При осмотре врачом-генетиком установлено несколько диспропорциональное телосложение за счет укорочения верхних и нижних конечностей, множественные микроаномалии развития. Голова долихоцефальной формы. Короткая шея, низко расположенные ушные раковины. Лицевые дисморфии включают удлиненный фильтр, тонкую верхнюю губу, короткую уздечку языка, готическое небо, расширенный кончик носа, гипоплазию нижней челюсти.

Со стороны конечностей – косолапость слева, высокое стояние 2-го пальца по сравнению с остальными, гипертонус верхних конечностей, плечи приподнятые, кисти сжаты в кулачки с

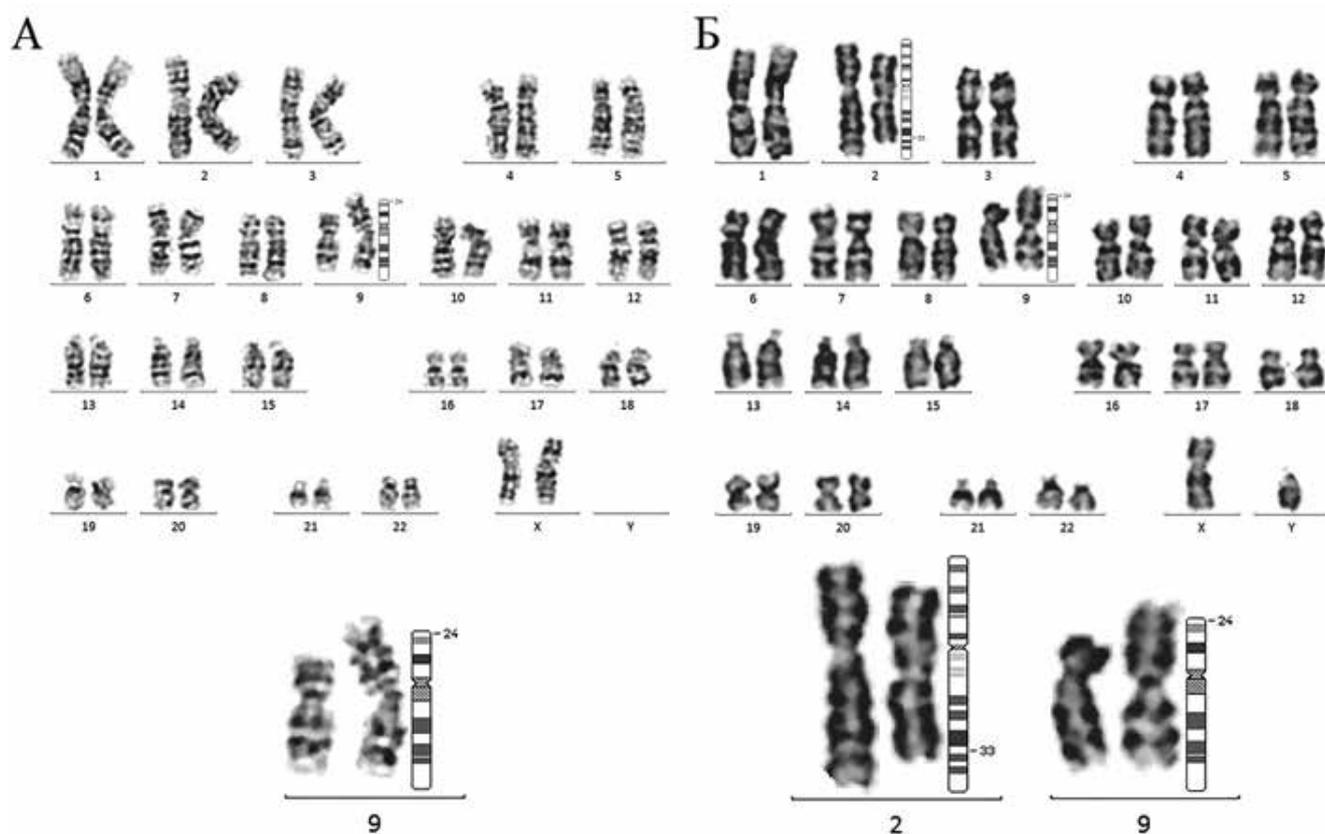


Рисунок 7.

Кариотип пациентки с деривативной хромосомой 9 (А), унаследованной от отца-носителя сбалансированной транслокации (Б).

Figure 7.

Karyotype of a patient with derivative chromosome 9 (A), inherited from a father carrier of a balanced translocation (B).

приведением большого пальца. Имеется поперечная ладонная борозда.

Данный и предыдущий случай демонстрируют важные особенности проявления несбалансированных хромосомных aberrаций. Они могут быть ассоциированы с пороками развития, но при этом не всегда летальны. Более того, наблюдаемые при рождении и в дальнейшем аномалии далеко не всегда могут быть выявлены в ходе беременности с помощью рутинных биохимических и ультразвуковых исследований. Они, по-видимому, не нарушают нормального течения пренатального развития.

В постнатальном периоде обычно заметны многочисленные дисморфии, а наиболее распространенные пороки развития связаны с ЦНС и сердечно-сосудистой системой. Максимальная смертность наблюдается в первый год после рождения. Продолжительность жизни у носителей таких хромосомных aberrаций обычно снижена. Кроме того, в силу психоневрологических и когнитивных особенностей такие лица, как правило, нуждаются в постоянной опеке. Дальнейший прогноз здоровья и жизни зависит от особенностей конкретной мутации. Современная медицина в состоянии так или иначе компенсировать или даже устранить

многие отклонения и пороки развития, а реабилитационные программы способны повысить уровень психомоторного развития, степень автономии и социальной адаптации пациентов.

Как следует из изложенного, хромосомные мутации, выявляемые у человека, очень разнообразны. Столь же широк спектр их возможных клинических проявлений. Сбалансированные перестройки зачастую не влияют на здоровье и репродуктивную способность носителей. При этом сохраняется риск хромосомного дисбаланса у потомства. Несбалансированные aberrации, как правило, имеют выраженный негативный эффект на здоровье. Хотя в большинстве случаев они совместимы с жизнью, носители демонстрируют разнообразные психические и физиологические отклонения и пороки развития. Благодаря медицинской и социальной поддержке качество жизни носителей хромосомных аномалий постоянно повышается. Тем не менее, продолжительность жизни и репродуктивный потенциал лиц с несбалансированными хромосомными аномалиями снижены, что уменьшает вероятность сохранения и дальнейшего распространения мутаций в следующих поколениях.

Для диагностики таких генетических аномалий незаменимым является цитогенетический анализ хромосом пациента. Благодаря технологиям пренатальной генетической диагностики в настоящее время возможно изучение кариотипа до рождения ребенка. В случаях обнаружения тяжелых и/или несовместимыми с

жизнью пороков развития, ассоциированных с хромосомными aberrациями, возможно своевременное прерывание беременности. Это позволяет снизить материальную, физическую и психологическую нагрузку на семью и общество в целом и, одновременно с этим, уменьшить генетический груз популяции.

Литература:

- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(9):553-556. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
- Baudoin NC, Bloomfield M. Karyotype aberrations in action: the evolution of cancer genomes and the tumor microenvironment. *Genes (Basel).* 2021;12:558. <https://doi.org/10.3390/genes12040558>
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью.* 2019;2:123-129. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Kowalska A, Nasonova E, Czerski K, Kutsalo P, Pereira W, Krasavin E. Production and distribution of chromosome aberrations in human lymphocytes by particle beams with different LET. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2019; 58(1):99-108. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0771-4>
- Волков А.Н., Дружинин В.Г. Многолетняя динамика цитогенетических нарушений у подростков из крупного промышленного города. *Генетика.* 2001;37(9):1296-1299.
- Baudin C, Bernier MO, Klokov D, Andreassi MG. Biomarkers of genotoxicity in medical workers exposed to low-dose ionizing radiation: systematic review and meta-analyses. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7504. <https://doi.org/10.3390/ijms22147504>
- Дружинин В.Г., Мокрушина Н.В. Генотоксические эффекты у работников горно-обогатительного производства. *Медицина труда и промышленная экология.* 2003;12:16-20.
- Suntsova MV, Buzdin AA. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics.* 2020;21(Suppl 7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>
- Catacchio CR, Maggolini FAM, D'Addabbo P, Bitonto M, Capozzi O. Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res.* 2018;28(6):910-920. <https://doi.org/10.1101/gr.234831.118>
- Moreno OM, Paredes AC, Soares Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomedical reports.* 2021;15(3):74. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1450>
- Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol.* 2017;8(1):4-23. <https://doi.org/10.1159/000452082>
- Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(4):541-552. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00780-y>
- Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril.* 2017;107(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.013>
- Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in Romanian population. *Maedica.* 2012;7(1):25-29.
- Liang S, Yang J, Wu H, Teng X, Duan T. Effects of chromosome 9 inversion on IVF/ICSI: A 7-year retrospective cohort study. *Mol Genet Genom Med.* 2019;7(9):e856. <https://doi.org/10.1002/mgg3.856>
- Šípek A, Panczak A, Mihalová R, Hřčková L, Suttrová E, Sobotka V, Lonský P, Kaspříková N, Gregor V. Pericentric inversion of human chromosome 9 epidemiology study in Czech males and females. *Folia Biol.* 2015;61(4):140-146.
- Komorowski L, Fidyk K, Patkowska E, Firczuk M. Philadelphia chromosome-positive leukemia in the lymphoid lineage-similarities and differences with the myeloid lineage and specific vulnerabilities. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5776. <https://doi.org/10.3390/ijms21165776>
- Kang Z, Liu Y, Xu L, Long Z, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng J, Pan Y, Yan J, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer.* 2016;35:48. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0>
- Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):314-322. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12336>
- Poot M, Hochstenbach R. Prevalence and phenotypic impact of Robertsonian translocations. *Mol Syndromol.* 2021;12(1):1-11 <https://doi.org/10.1159/000512676>
- Poornima S, Daram S, Krishna R, Hasan Q. Robertsonian and balanced reciprocal translocation in both child and mother with a history of recurrent abortions. *J Reprod Infertil.* 2020;21(1):65-67.
- Ceruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:33. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-33>

References:

- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(9):553-556. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
- Baudoin NC, Bloomfield M. Karyotype aberrations in action: the evolution of cancer genomes and the tumor microenvironment. *Genes (Basel).* 2021;12:558. <https://doi.org/10.3390/genes12040558>
- Volkov AN, Tsurkan EV. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis.* 2019;2:123-129. (In Russ). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Kowalska A, Nasonova E, Czerski K, Kutsalo P, Pereira W, Krasavin E. Production and distribution of chromosome aberrations in human lymphocytes by particle beams with different LET. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2019; 58(1):99-108. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0771-4>
- Volkov AN, Druzhinin VG. Long-term monitoring of cytogenetic aberrations in adolescents of a large industrial town. *Russian Journal of Genetics.* 2001;37(9):1087-1089. (In Russ).
- Baudin C, Bernier MO, Klokov D, Andreassi MG. Biomarkers of genotoxicity in medical workers exposed to low-dose ionizing radiation: systematic review and meta-analyses. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7504. <https://doi.org/10.3390/ijms22147504>
- Druzhinin VG, Mokrushina NV. Genotoxic effects in workers engaged into ore mining and processing. *Russian journal of occupational health and industrial ecology.* 2003;12:16-20. (In Russ.)

9. Suntsova MV, Buzdin AA. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics*. 2020;21(Suppl 7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>
10. Catacchio CR, Maggiolini FAM, D'Addabbo P, Bitonto M, Capozzi O. Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res*. 2018;28(6):910-920. <https://doi.org/10.1101/gr.234831.118>
11. Moreno OM, Paredes AC, Soares-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomedical reports*. 2021;15(3):74. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1450>
12. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol*. 2017;8(1):4-23. <https://doi.org/10.1159/000452082>
13. Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(4):541-552. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00780-y>
14. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril*. 2017;107(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.013>
15. Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in Romanian population. *Maedica*. 2012;7(1):25-29.
16. Liang S, Yang J, Wu H, Teng X, Duan T. Effects of chromosome 9 inversion on IVF/ICSI: A 7-year retrospective cohort study. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e856. <https://doi.org/10.1002/mgg3.856>
17. Šípek A, Panczak A, Mihalová R, Hřčková L, Sutrová E, Sobotka V, Lonský P, Kaspříková N, Gregor V. Pericentric inversion of human chromosome 9 epidemiology study in Czech males and females. *Folia Biol*. 2015;61(4):140-146.
18. Komorowski L, Fidyk K, Patkowska E, Firczuk M. Philadelphia chromosome-positive leukemia in the lymphoid lineage-similarities and differences with the myeloid lineage and specific vulnerabilities. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5776. <https://doi.org/10.3390/ijms21165776>
19. Kang Z, Liu Y, Xu L, Long Z, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng J, Pan Y, Yan J, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016;35:48. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0>
20. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020;19(4):314-322. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12336>
21. Poot M, Hochstenbach R. Prevalence and phenotypic impact of Robertsonian translocations. *Mol Syndromol*. 2021;12(1):1-11 <https://doi.org/10.1159/000512676>
22. Poornima S, Daram S, Krishna R, Hasan Q. Robertsonian and balanced reciprocal translocation in both child and mother with a history of recurrent abortions. *J Reprod Infertil*. 2020;21(1):65-67.
23. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:33. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-33>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: цитогенетические исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Рытенкова Оксана Ивановна, врач-лабораторный генетик медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: цитогенетические исследования, научное консультирование.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Статья поступила: 16.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: provided the cytogenetic images; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Dr. Oksana I. Rytenkova, MD, Geneticist, Medical Genetics Laboratory, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: provided the cytogenetic images; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Received: 16.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.