



ХРОМОСОМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

За редакцією професора О. Є. Абатурова

Навчально-методичний посібник

ХРОМОСОМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

За редакцією професора О. Є. Абатурова

Навчально-методичний посібник

Дніпро | **ЛІРА** | 2024

УДК 616-056.7-07-08(075.8)

X 94

Рекомендовано центральною-методичною комісією протокол № 1, від 26.09.2023.

Рекомендовано вченою радою ДДМУ протокол № 2, від 28.09.2023.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Гнатейко О. З. – директор Інституту спадкової патології НАМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України.

Волосовець О. П. – завідувач кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України.

X 94

Хромосомні захворювання / за редакцією О. Є. Абатурова; Абатуров О. Є., Нікуліна А. О., Кривуша О. Л., Русакова О. О., Микитенко Д. О., Дитятковський В. О., Токарева Н. М. – Дніпро: ЛІРА, 2024. – 436 с.

ISBN 978-966-981-863-8

У навчально-методичному посібнику надано сучасні загальні відомості щодо визначення, етіології, епідеміології, класифікації та механізмів патогенезу хромосомних захворювань. Авторами наведені сучасні уявлення щодо методів діагностики та ведення хворих з хромосомними аномаліями, які обумовлені зміною кількості або структури хромосом, наявністю кількох клітинних клонів із різним генетичним матеріалом. Колективом авторів приділяється велика увага методам скринінгу хромосомних захворювань як на пренатальному, так і постнатальному рівнях.

Навчально-методичний посібник адресовано здобувачам освіти медичних факультетів, аспірантам та викладачам закладів вищої медичної освіти, а також фахівцям медичної галузі – лікарям-генетикам, лікарям загальної практики сімейної медицини, педіатрам, неонатологам.

УДК 616-056.7-07-08(075.8)

© Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.,
Кривуша О. Л., Русакова О. О.,
Микитенко Д. О., Дитятковський В. О.,
Токарева Н. М., 2024

© ЛІРА, 2024

ISBN 978-966-981-863-8

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, ХYY (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
 aCGH - 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 мікроделецій 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 цільову 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».

РОЗДІЛ 1. ХРОМОСОМИ

Весь генетичний матеріал людини розташований у ДНК хромосом та мітохондрій. Нині встановлено, що еукаріотичні клітини містять у своєму ядрі хромосоми, в яких запакований основний генетичний матеріал – молекули ДНК, що передається від покоління до покоління. Вважають, що первинні лінійні молекули ДНК у процесі еволюції сформували хромосоми, приблизно 2,7 млрд років тому. Першим ученим, який на початку 80-х років XIX століття описав внутрішньоклітинні структури курячих клітин, які згодом були ідентифіковані як хромосоми, був німецький зоолог Йоганн Адам Отто Бючлі (Johann Adam Otto Bütschli). Потім хромосоми були виявлені у рослин Едуардом Страсбургером (Eduard Strasburger) у 1875 році, у земноводних тварин Уолтером Флеммінгом (Walter Flemming) та у людини Джуліусом Арнольдом (Julius Arnold) у 1879 році. Термін «**хромосома**» («забарвлене тіло», грец. χρῶμα «колір» + σῶμα «тіло») для позначення структур, що беруть участь у мітозі, запровадив Вільгельм фон Вальдейєр-Хартц (Wilhelm von Waldeyer-Hartz). В 1903 році Теодор Бовері (Theodor Boveri) і Волтер Саттон (Walter Sutton) презентували теорію про роль хромосом у спадковості. Американський цитогенетик Джо Хін Тіо (Joe Hin Tjio) та шведський учений Альберт Леван (Johan Albert Levan) у 1956 році, працюючи на коліцинізованих клітинних культурах, показали, що клітини людини містять 46 хромосом.

Клітини різних видів багатоклітинних організмів містять різну кількість хромосом. Наприклад, в ядрах клітин лемуриків звичайних

налічується 44–60; людиноподібних мавп носачів, орангутангів, шимпанзе, горил – 48; свійського коня – 64; корови – 60; кози – 60; віслюка – 62; кролика – 44; слона – 56; вовка, собак – 78; лисиць – 34–74; лева та тигра – 38; кішок – 60; щурів – 42, мишей – 40; курок та голубів – 78; дельфіна – 44; сазана – 104; річкового раку – 116; медоносної бджоли – 32; дрозоділи – 8; комара – 6; стрибаючих мурах – 2; жита та ячменю – 14; пшениці та вівса – 42; кукурудзи – 20; рису – 24; картоплі – 48; томата – 24; капусти та редису – 18; гороху – 14; цибулі – 16; вишні – 32; агрусу – 16; радіолярії – 1600 хромосом.

Великі структурні перебудови хромосом та точкові однунуклеотидні варіанти (single nucleotide variants – SNV) є ключовим механізмом генетичної мінливості, рушійною силою видоутворення та адаптації до навколишнього середовища. Однак кількісні зміни та численні хромосомні перебудови призводять до порушень органогенезу, функціонування клітин та систем організму та асоційовані з розвитком хромосомних захворювань, які суттєво знижують якість життя та найчастіше індукують передчасний танатогенез.

1.1. Морфологія хромосом

Генетичний матеріал еукаріотичних клітин міститься в ядрі клітин у вигляді **хроматину** (грец. χρώματα – кольори, фарби), який є складним молекулярним утворенням, переважно, що складається з нуклеосом і ДНК. Фундаментальною організаційною одиницею хроматину є нуклеосомна частка, у формуванні ядра якої беруть участь чотири гістонові білки. Виділяють п'ять основних типів гістонів: H1, H2A, H2B, H3 та H4. У геномі людини ідентифіковано 57 варіантів цих гістонових протеїнів. Молекули гістонових білків характеризуються трипартитурною структурою, організованою центральним глобулярним доменом і навколишніми N- і C-термінальними регіонами. Неструктурований хвіст

N-термінального регіону гістонових протеїнів розташовується за межами нуклеосоми та піддається різним посттрансляційним модифікаціям. Тетрамер $(H3-H4)_2$ і два димери $H2A-H2B$ формують гістоновий октамер-білкову глобулу нуклеосоми. У центрі гістонового октамера наявний вільний простір – нуклеосомна пора. Білкова глобула та ДНК утворюють **нуклеосому** – базову структурну одиницю першого рівня упакування ДНК. На кожну білкову глобулу нуклеосоми накручено фрагмент ДНК довжиною 146 пар нуклеотидних основ (base pair – bp), що утворює 1,65 лівозакрученого супервитка. Нуклеосоми, упаковані в 30-нанометрові хромовані фібрили, комплектують структури вищого порядку. Під час формування 30-нанометрових фібрил до нуклеосом приєднується гістон H1. Нуклеосома, що містить лінкерний гістоновий білок H1, дістала назву **хроматосома**.

Сукупність, яка організована з нуклеосом, негістонових білків та РНК, отримала назву хроматин, який спочатку був ідентифікований німецьким біологом, засновником цитогенетики Вальтером Флемінгом (Walther Flemming), як клітинна структура, яка виявляється при мікроскопії після його фарбування. Спіралізація хроматину формує хромосому. Хромосоми залежно від фази клітинного циклу перебувають у деспіралізованому чи спіралізованому стані. У періоді інтерфази клітинного циклу хромосоми перебувають у деспіралізованому стані, а в періоді метафази мітозу та мейозу – у спіралізованому стані.

У деспіралізованому стані хромосома складається з однієї нитки ДНК і займає у клітині певну хромосомну територію. У спіралізованому стані складається з двох ідентичних копій ДНК, які дістали назву **хроматиди**, або сестринські хроматиди. Хроматиди є результатом реплікації ДНК у періоді синтезу інтерфази. Термін хроматиди вживається лише в періоді контакту центромер, після сегрегації в анафазі мітозу або мейозу хроматиди називаються дочірніми хромосомами.

Сестринські хроматиди з'єднуються в ділянці **центромери** (первинної перетяжки). Морфологічним субстратом центромери є спеціалізована послідовність основ ДНК. Центромера умовно поділяє хромосому на коротке і довге плече, яке згідно з Паризькою номенклатурою (1971) заведено позначати як **p** (франц. *petite* – маленький) і **q** (франц. *queue* – хвостатий) відповідно. Термінальний регіон кожного плеча хромосоми відомий як **теломера** (*ter*). Високо консервативні послідовності ДНК в області теломер, що складаються з численних гексамерних TTAGGG-повторів, формують просторове петлеподібне утворення (Т-петлю), що забезпечує розміщення вільних кінців ДНК усередині нуклеопротеїнової структури. Теломери беруть участь у підтримці структурної цілісності хромосом. Протективний вплив теломери прямо пропорційно залежить від її розміру. Враховуючи, що з кожним клітинним поділом теломери коротшають, їх захисний ефект поступово зменшується. На певному етапі розмір теломер досягає критично малої величини та клітина, втрачаючи здатність до поділу, гине. Для внутрішньоутробного періоду життя специфічне підтримання довжини теломер хромосом плода. Після народження, особливо в перші тижні постнатального життя, незалежно від доношеності дитини відзначається зменшення довжини теломер. З віком у людини швидкість вкорочення теломер поступово знижується. Вкорочені розміри теломер асоційовані з синдромами Дауна, Коккейна, прогерії Хатчінсона-Гілфорда.

Залежно від локалізації центромери на хромосомі розрізняють метацентричні, субметацентричні, акроцентричні, телоцентричні хромосоми (рис. 1).

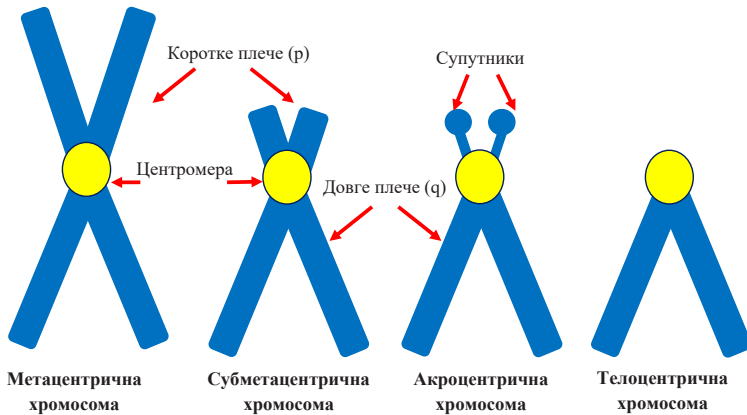


Рис. 1. Схематична будова хромосом

Примітка: метацентрична хромосома характеризується розташуванням центромери посередині, що ділить хромосому на два рівні за розміром плеча; субметацентрична хромосома відрізняється невеликим зміщенням центромери від середньої частини, у зв'язку з чим одне плече трохи коротше за інше; в акроцентричній хромосомі за рахунок вираженого зміщення центромери від середньої частини одне плече значно коротше за інше; у телоцентричній хромосомі центромера розташована на одному з її кінців. Акроцентричні хромосоми іноді мають стеблоподібні додатки (супутники), які містять множинні повторювані копії генів рибосомної РНК.

Наприклад, метацентричними хромосомами є хромосоми 1 та 3, субметацентричними хромосомами – хромосоми 4 та 5; акроцентричними хромосомами – хромосоми 13, 14, 15.

Характеристика кожної хромосоми людини наведена в базі даних «Хромосомна карта» (Chromosome Map <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/>).

1.2. Класифікація хромосом

У людини ядро кожної нормальної соматичної клітини містить диплоїдний набір хромосом, що складається з 23 пар хромосом. Пара хромосом, які визначають статевий розвиток, дістали назву статеві хромосоми, а нестатеві хромосоми – ау-

тосоми. Розмір статевої Х-хромосоми значно перевищує розмір Y-хромосоми. Різні пари аутомосом позначаються номерами (від 1 до 22), статеві хромосоми – літерами (X та Y). Наявність двох статевих Х-хромосом свідчить про генетичну жіночу стать (XX), а наявність поєднання Х-хромосоми та Y-хромосоми – про генетичну чоловічу стать (XY). У кожній парі хромосом одна батьківська хромосома, а друга хромосома материнського походження. На відміну від соматичних клітин, гамети (яйцеклітини та сперматозоїди) містять гаплоїдний набір, тобто набір, що складається з 23 хромосом.

Сучасна класифікація хромосом людини ґрунтується на міжнародній цитогенетичній номенклатурі (An International System for Human Cytogenomic Nomenclature – ISCN, <https://iscn.karger.com/>). Хромосоми залежно від розміру та положення центромер розподілені на сім груп (табл. 1).

Таблиця 1

Групи хромосом

№ з/п	Група	Хромосоми	Опис
1	A	1–3	Великі метацентричні хромосоми
2	B	4–5	Великі субметацентричні хромосоми
3	C	6–12, X	Субметацентричні хромосоми середнього розміру
4	D	13–15	Акроцентричні хромосоми середнього розміру із сателітами
5	E	16–18	Помірно короткі метацентричні або субметацентричні хромосоми
6	F	19–20	Короткі метацентричні хромосоми
7	G	21–22, Y	Короткі акроцентричні хромосоми із сателітами, Y-хромосома сателітів не несе

1.3. Хромосомні аномалії

Розрізняють три групи хромосомних аберацій, що характеризуються: 1) зміною кількості хромосом; 2) аномаліями структури хромосом; 3) наявністю двох і більше клітинних клонів із різними генетичними матеріалами (табл. 2).

Таблиця 2

Типи хромосомних аномалій

Зміна кількості хромосом	Аномалії структури хромосом	Наявність кількох клітинних клонів із різним генетичним матеріалом
<p>Поліплоїдія: триплоїдія (triploidy), тетраплоїдія (tetraploidy).</p> <p>Анеуплоїдія: трисомія (trisomy), тетрасомія (tetrasomy), моносомія (monosomy)</p>	<p>Прості хромосомні перебудови Внутрішньохромосомні перебудови: делеція (deletion), дуплікація (duplication), інверсія (inversion), кільцева хромосома (ring chromosome), ізохромосома (isochromosome).</p> <p>Міжхромосомні перебудови: інсерція (insertion), транслокація (translocation), малі надчисельні маркерні хромосоми (small supernumerary marker chromosomes).</p> <p>Комплексні хромосомні перебудови. Фрагільні сайти</p>	<p>Міксоплоїдія: мозаїцизм (mosaicism), химеризм (chimerism)</p>

1.3.1. Хромосомні аномалії, обумовлені зміною кількості хромосом

Зміна кількості хромосом може бути представлена як збільшенням, так і зменшенням їх кількості в ядрі клітини.

Збільшена кількість хромосом може бути кратною і не кратною гаплоїдному набору хромосом (23, X і 23, Y). Збільшена кількість хромосом, яка кратно гаплоїдному набору, дістала назву **поліплоїдії** (дав.-грец. πολύς – численний, πλοῦς – кратний, εἶδος – вид), а те, що не кратно гаплоїдному набору, визначено як **гетероплоїдії**, чи **анеуплоїдії** (дав.-грец. ἀνεῦ an – не, без; πλοῦς – кратний; εἶδος – вид).

Найчастішою причиною поліплоїдії та анеуплоїдії є нерозбіжність хромосом, що відбувається або під час мейозу, або на ранніх стадіях постзиготного розвитку.

Цикл життєдіяльності еукаріотичних клітин ділиться на два періоди: інтерфази та поділу, що реалізується у вигляді амітозу, мітозу або мейозу. Амітоз (дав.-грец. ἀ – заперечення, мітос – нитка) являє собою спосіб прямого поділу деяких соматичних клітин, який, на відміну від мітозу і мейозу, не вимагає спіралізації хромосом; мітоз – спосіб непрямого поділу соматичних клітин; мейоз (дав.-грец. μείωσις – зменшення) – спосіб поділу гамет.

Інтерфаза триває від одного поділу до наступного поділу клітини. Розрізняють три наступні один за одним періоди інтерфази: період пресинтетичного росту (growth – G1), період синтезу (synthesis – S) та період постсинтетичного росту (G2). Характерними ознаками періоду G1 є підвищення рівня активності процесів транскрипції та трансляції, які зумовлюють збільшення маси як ядра, так і клітини загалом. Після досягнення певного рівня активності циклінзалежної кінази 2 (cyclin-dependent kinase 2 – CDK2), яка ініціює реплікацію ДНК, клітина переходить у період S. Цікаво, що кіназа CDK2 має здатність інгібувати утворення пререплікативного комплексу, у зв'язку з чим кожна реплікаційна вилка спрацьовує лише один раз за один мітотичний цикл. Період S завершується перетворенням клітини з диплоїдної на тетраплоїдну.

Фаза поділу клітини ініціюється поділом ядра і завершується поділом цитоплазми (цитокінез).

Мітоз, як відомо, складається з про-, мета-, ана- та телофази. Основними подіями профази є конденсація хроматину та підготовка механізмів, що забезпечують сегрегацію хромосом, зокрема відбувається утворення веретена поділу. Перед метафазою розчиняється ядерна мембрана і мікротрубочки прикріплюються до кінетохорів центромер хромосом. У наступному періоді – метафазі – хромосоми вишиковуються в бівалентному порядку вздовж екватора клітини. Хромосоми досягають максимального ступеня спіралізації, тому метафазу вважають оптимальним періодом для проведення цитологічних досліджень.

У наступній фазі мітозу – анафазі – кінетохори пересувають по мікротрубочках веретена поділу кожен з пари дочірніх хромосом до протилежних полюсів клітини. Досягнення кожного набору хромосом свого полюса клітини знаменує початок телофази, в яку формуються ядерні мембрани навколо двох дочірніх ядер, відбувається деспіралізація хромосом і остаточна деградація поділу веретена. В результаті наступного цитокінезу утворюються дві дочірні клітини, які ідентичні материнській.

Мейоз являє собою два послідовних поділи: редуційного (мейоз I) та екваційного (мейоз II) етапів (табл. 3).

Таблиця 3

Фази мейозу I и II

Фаза	Характеристика
Мейоз I	
Профаза I: Лептотена	Ущільнення хромосом, вони набувають вигляду тонких ниток, що виявляються у світловий мікроскоп.
Зиготена	Кон'югація гомологічних хромосом, утворення синаптонемного комплексу.
Пахітена	Виникнення щільних сполук (хіазм) між гомологічними хромосомами, на ділянках хіазм здійснюється кросинговер.
Диплотена	Деградація синаптонемного комплексу та часткове роз'єднання гомологічних хромосом.
Діакінез	Спіралізація хромосом, збирання веретена поділу, деградація ядерної мембрани
Метафаза I	Вибудовування бівалентних хромосом уздовж екватора клітини
Анафаза I	Сегрегація дочірніх хромосом
Телофаза I	Утворення ядерної мембрани навколо дочірніх ядер, деспіралізація хромосом, за телофазою слідує цитокінез
Мейоз II	
Профаза II	Спіралізація хромосом, збирання веретена поділу, деградація ядерної мембрани
Метафаза II	Вибудовування унівалентних хроматид вздовж екватора клітини
Анафаза II	Сегрегація хроматид
Телофаза II	Утворення ядерної мембрани навколо дочірніх ядер, деспіралізація хромосом, за телофазою слідує цитокінез

В результаті мейозу формуються чотири дочірні гаплоїдні клітини, генетично відмінні від материнської клітини.

На відміну від мітозу, у результаті якого формуються дві диплоїдні дочірні клітини, мейоз завершується утворенням чотирьох неідентичних гаплоїдних дочірніх клітин. Відмінності мітозу і мейозу наведені на рис. 2.

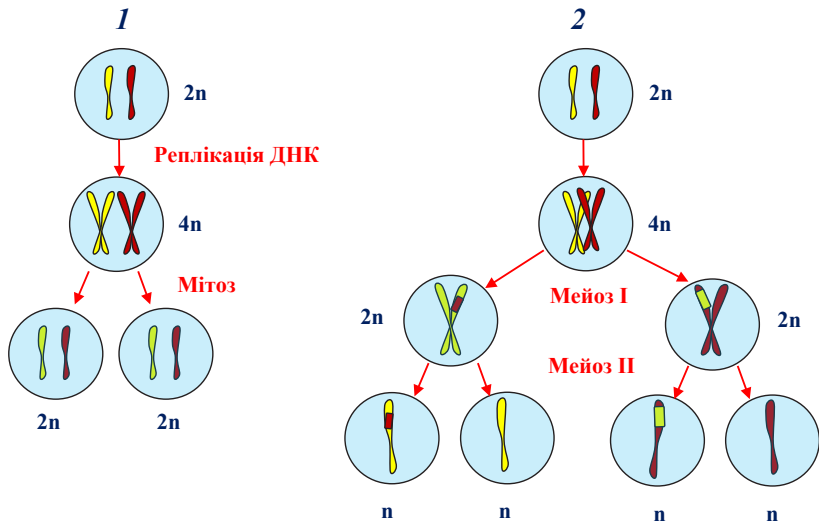


Рис. 2. Мітоз та мейоз

Примітка: 1 – соматична клітина; 2 – статеві клітини (n – гаплоїдний набір хромосом, $2n$ – диплоїдний набір хромосом; $4n$ – тетраплоїдний набір хромосом).

Переважаюча більшість мейотичних помилок, які призводять до анеуплоїдії, відбувається при мейозі матері (90–99%), приблизно 50–70% виникають у мейозі I і близько 30–50% – у мейозі II.

Нерозходження відбувається під час анафази мітозу (нерозходження гомологічних хромосом), мейозу I (нерозходження гомологічних хромосом) або мейозу II (нерозходження гомологічних хроматид). Мітотичне нерозходження будь-якої пари

хромосом під час мітозу обумовлене інактивацією топоізомерази II, конденсину або сепарази, що призводить до утворення двох диплоїдних дочірніх клітин з анеуплоїдією. Одна дочірня містить набір $2n+1$, а друга – набір $2n-1$ хромосом. Нерозходження хромосом у мітозі призводить до утворення лінії анеуплоїдних клітин, що зумовлює розвиток мозаїцизму.

Нерозходження будь-якої пари хромосом під час мейозу I призводить до утворення двох гаплоїдних дочірніх клітин з анеуплоїдією, одна дочірня клітина міститиме набір $n+1$, а друга – набір $n-1$ хромосом. Поділ цих дочірніх клітин у мейозі II призводить до появи чотирьох клітин, дві з яких будуть містити набір $n+1$ (дисомні гамети за несегрегованою хромосомою), а дві інші – набір $n-1$ (нулесомні гамети за несегрегованою хромосомою). Нерозходження хроматид під час анафази в мейозі II призведе до появи двох дочірніх гамет з набором n (з нормальним гаплоїдним набором, моносомних за всіма хромосомами гамет), однієї дочірньої гамети з набором $n+1$ (дисомної гамети за несегрегованою хромосомою), і однієї – з набором $n-1$ (нулесомної гамети за несегрегованою хромосомою) (рис. 3).

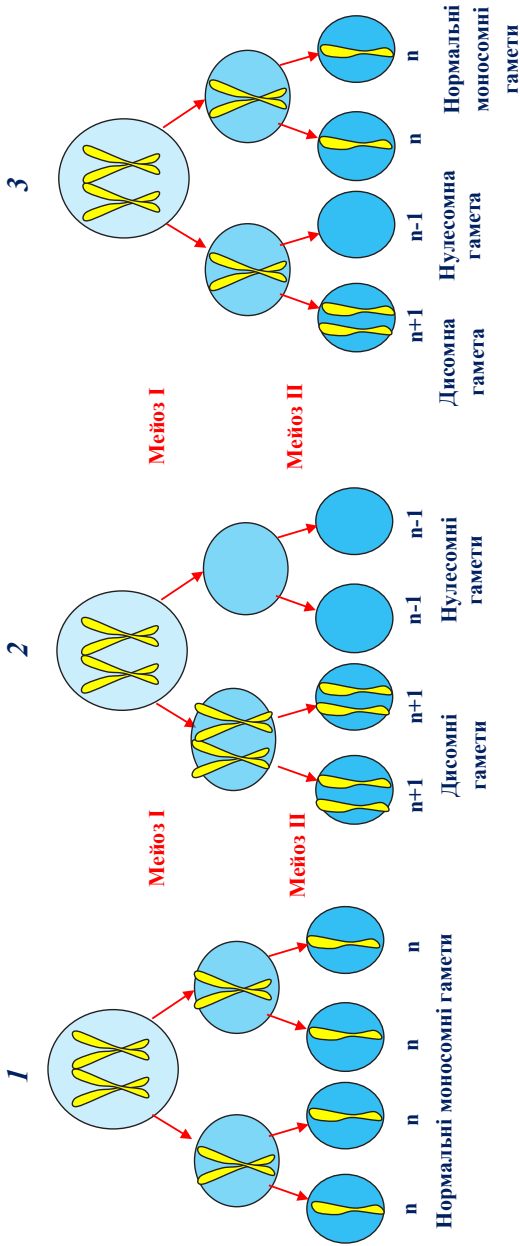


Рис. 3. Наслідки нерозходження у мейозі I і II [Turppettu PD. та співавтор, 2020, модифікація]

Примітка: 1 – розходження в нормальному мейозі I та II; 2 – нерозходження в мейозі I; 3 – нерозходження в мейозі II

Таким чином, нерозходження в мейозі призводить до появи дисомних та нулесомних гамет, участь яких у заплідненні супроводжується появою організмів зі збільшеною або зменшеною кількістю хромосом. Втрата або надбання генетичного матеріалу може стосуватися всіх дочірніх клітин при нерозходженні в мейозі або бути частковою при нерозходженні в мітозі, що призводить до виникнення мозаїцизму.

1.3.1.1. Поліплоїдія

Поліплоїдія у людини несумісна з життям і виявляється виключно у абортусів або мертвонароджених дітей у вигляді триплоїдії (трьох гаплоїдних наборів хромосом, 69, ХХУ) або тетраплоїдії (чотирьох гаплоїдних наборів хромосом, 92, ХХУУ). Необхідно зазначити, що деякі специфічні типи клітин (мегакаріоцити в кістковому мозку та трофобласти у плаценті) ссавців під час термінального диференціювання стають поліплоїдними.

1.3.1.2. Анеуплоїдія

Анеуплоїдія характеризується зміною кількості хромосом у будь-якій парі хромосом. Збільшення кількості хромосом за рахунок однієї або кількох додаткових хромосом є **полісомією** (трисомією, тетрасомією, пентасомією), а наявність лише однієї хромосоми з певної пари хромосом – **моносомією**. У живонароджених дітей зустрічаються лише три варіанти повної трисомії аутосом: трисомія 13 (синдром Патау), трисомія 18 (синдром Едвардса) та трисомія 21 (синдром Дауна). Індивідуальний ризик виникнення аутосомних трисомій (13, 18, 21) збільшується із віком матері. Так, ризик виникнення трисомії 21 збільшується з 1:1250 при зачатті дитини у 20-річному віці матері до 1:86 при зачатті дитини в 40-річному віці матері. Повні трисомії інших аутосом у живонароджених дітей не зустрічаються, оскільки вони призводять до загибелі ембріона в ранньому ембріональному періоді життя. Полісомії статевих хромосом зазвичай супро-

воджуються незначними фенотиповими проявами. Моносомія будь-якої пари аутосом несумісна з життям.

1.3.2. Хромосомні аберації, асоційовані зі зміною структури хромосом

Хромосомні аберації, асоційовані зі зміною структури хромосом, представлені простими та комплексними хромосомними перебудовами. Структурні перебудови хромосом, які можна ідентифікувати світловим мікроскопом, виникають тільки при перебудовах великих фрагментів нуклеотидної послідовності ДНК.

1.3.2.1. Механізми порушення структури хромосом

Основною причиною, що призводить до порушення структури хромосом, є розрив дволанцюжкової ДНК (DNA double-strand breaks – DSB).

1.3.2.1.1. Розрив дволанцюжкової ДНК

Розрив дволанцюжкової ДНК являє собою розрив фосфодіефірного кістяка ланцюжка ДНК. Фізіологічні DSB генеруються контрольованими нуклеазами або ортопоізомеразами. Патологічні DSB виникають під дією різноманітних несприятливих ендо- та екзогенних факторів (ядерних ферментів, активних кисневмісних метаболітів, іонізуючого випромінювання, ультрафіолетового світла, фізичного або механічного впливу на ДНК, наприклад під час циклів розрив – злиття – місток після утворення хромосом). Також патологічні DSB можуть виникати внаслідок порушень механізмів реплікації, пов'язаних з дисфункцією реплісоми або зупинки вилки реплікації. У тих випадках, коли через якісь причини не відбувається репарація ДНК, DSB індукують геномну нестабільність, яка може індукувати апоптотичну загибель клітини. Вважають, що DSB є ключовою причиною генетичної мінливості та нестабільності як за рахунок мутагенезу, так і за рахунок

змін геному, обумовлених делеціями, інверсіями, дуплікаціями, транслокаціями та складними перебудовами.

Розрізняють одно- (асиметричні) та двосторонні (симетричні) DSB. Так, DSB, що виникає в реплікаційній вилці, є одностороннім DSB, а DSB, що виникає в ділянці ДНК, що не реплікується, є двостороннім DSB (рис. 4).

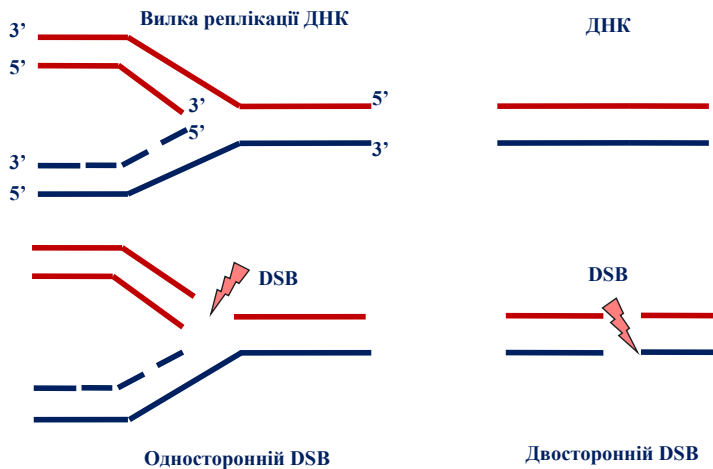


Рис. 4. Одно- та двосторонній DSB

Виникнення DSB активує механізми репарації ДНК, які забезпечують відновлення цілісності ДНК. Порушення відновлення цілісності ДНК зумовлює виникнення структурних перебудов хромосом.

1.3.2.1.2. Механізми репарації ДНК

Залежно від локальних обставин репарація ДНК може бути здійснена різними молекулярними механізмами, такими як: гомологічна рекомбінація (homologous recombination – HR); міжхромосомна неалельна гомологічна рекомбінація (non-allelic homologous recombination – NAHR); з'єднання негомологічних

кінців ДНК (nonhomologous end-joining – NHEJ); зупинка реплікаційної вилки та перемикання матриці (fork stalling and template switching – FoSTeS); опосередкована мікрогомологією реплікація, індукована розривами (microhomology-mediated break-induced replication – MMBIR). Двосторонні DSB індукують NAHR та NHEJ, а односторонні DSB – FoSTeS та MMBIR механізми репарації.

1.3.2.1.2.1. Механізми репарації ДНК, індуковані двосторонніми DSB

Репарація ДНК, індукована двосторонніми DSB, може здійснюватися прямим з'єднанням кінців ДНК (NHEJ) і непрямими способами, при яких використовуються гомологічні послідовності ДНК (HR, NAHR). Найпоширенішим методом репарації ДНК, що індукований двосторонніми DSB, є HR, в основі якої лежить обмін послідовностями між двома гомологічними послідовностями ДНК. Відновлення ДНК за допомогою гомологічної рекомбінації, яка точно відтворює нуклеотидну послідовність, не супроводжується формуванням перебудов хромосом. Здійснення репарації ДНК іншими молекулярними методами, які не мають такої точності відтворення, як HR, призводить до відновлення ДНК, але в іншій конфігурації, зумовлюючи виникнення хромосомних перебудов. Функціонування механізмів NHEJ спричиняє формування переважно неповторюваних, а NAHR – переважно повторюваних перебудов. Репарація ДНК, яка індукована двосторонніми DSB, характеризується обмеженим мутаційним навантаженням поблизу DSB.

1.3.2.1.2.1.1. Гомологічна рекомбінація

Гомологічна рекомбінація відбувається в періодах S та G₂ інтерфази клітинного циклу, коли ДНК сестринської хроматиди доступна як матриця для репарації. DSB, що виникають, активують механізми HR, при яких ключову роль безпомилкової репарації відіграє резекція 5'-кінця ланцюжка ДНК. Резекція 5'-кінця ДНК супроводжується утворенням виступу 3'-кінця одноланцюжкової

ДНК, який відіграє роль платформи для рекрутування білків, що забезпечують HR, і запобігає репарації ДНК за допомогою NHEJ. Процес резекції 5'-кінця ланцюжка ДНК ініціюється комплексом MRE11-RAD50-NBS1 (MRN), який зв'язується з кінцями ДНК по обидва боки розриву, і рекрутує RB-зв'язувальний протеїн 8 (RB binding protein 8, endonuclease – RBBP8), який має 5'-ендонуклеазну активність. Протеїн RBBP8 деградує 5'-кінець ланцюжка ДНК, утворюючи короткий виступ 3'-кінця. Надалі рекрутуються геліказа / нуклеаза DNA2, нуклеаза EXO1 та рекомбіназа RAD51, які забезпечують елонгацію 3'-кінця ДНК. 3'-кінець розірваного ланцюжка ДНК, що виступає, «вторгається» в гомологічну непошкоджену молекулу ДНК і відновлюється шляхом рекомбінації з гомологічною послідовністю ДНК (рис. 5).

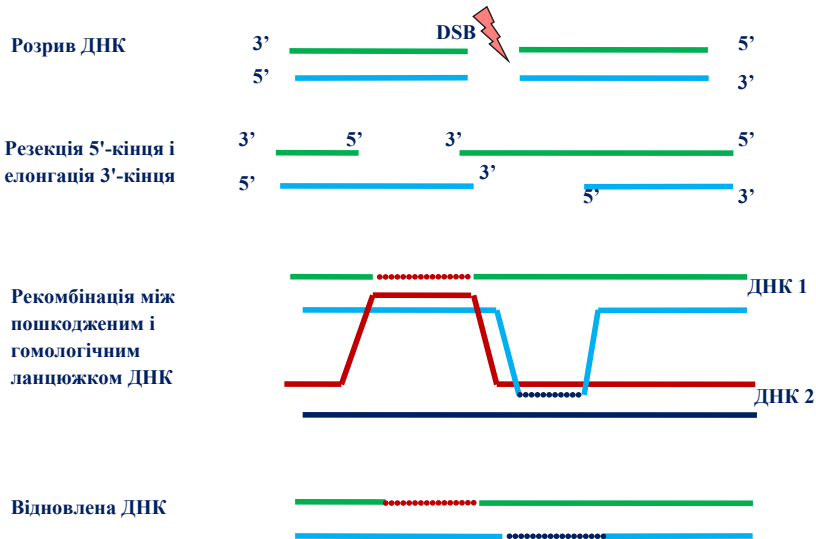


Рис. 5. Схематичне зображення репарації ДНК за допомогою HR

Блокування резекції 5'-кінця одноланцюжкових послідовностей ДНК запобігає HR та активує NHEJ.

1.3.2.1.2.1.2. З'єднання негомологічних кінців ДНК

В основі NHEJ лежить пряма сполука кінців розірваної нитки ДНК за допомогою ядерної ДНК-залежної протеїнкінази – ДНК-лігази 4 (DNA ligase 4 – LIG4). Молекулярний механізм NHEJ функціонує протягом інтерфази клітинного циклу. Механізм NHEJ використовується клітинами людини для відновлення як фізіологічних, так і патологічних DSB. Для функціонування механізму NHEJ при з'єднанні кінців розірваної ДНК не потрібно гомології послідовностей у точках розриву. Приблизно половина точок розривів, які розпізнаються компонентами механізму NHEJ, розташовані на елементах ДНК, що повторюються, таких як довгі термінальні повтори (long terminal repeats – LTR), довгі дисперговані повтори (long interspersed nuclear element – LINE), Alu-повтори і повтори MIR (mammalian white interspersed repeats – MIR) групи коротких диспергованих повторів (short interspersed nuclear element – SINE).

При негомологічному з'єднанні розірвані кінці ДНК розпізнаються гетеродимером Ku70/Ku80, тривимірна структура молекули якого має форму баскетбольного кошика. Гетеродимер Ku70/Ku80, охоплюючи ДНК, переміщається її довжиною до розриву, де взаємодіє з комплексом, що складається з ДНК-лігази IV і фактору NHEJ1. Своєю чергою фактор NHEJ1 рекрутує ДНК-полімеразу та протеїн XRCC4 (X-ray repair cross complementing 4). ДНК-полімераза відновлює дволанцюжкову структуру ДНК. Комплекс каталітичної одиниці LIG4 та кофактору XRCC4, утримуючи кінці ДНК, лігує сумісні кінці ДНК, що зумовлює відновлення розриву. Залежно від активності ДНК-полімерази відновлення ДНК може бути неповним, що призведе до виникнення делеції, або надлишковим, що зумовить появу дуплікації (рис. 6).

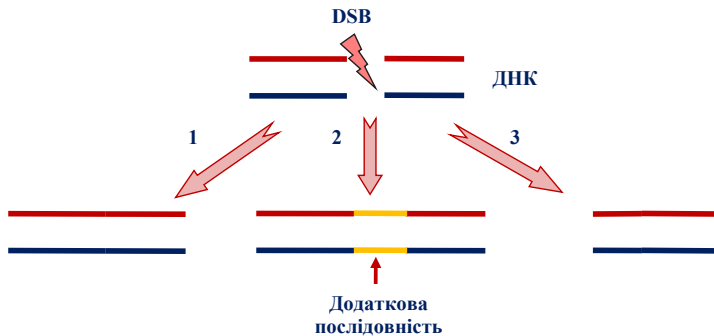


Рис. 6. Схематичне зображення репарації ДНК за допомогою ННЕЖ

Примітка: 1) репарація ДНК без зміни послідовності нуклеотидів; 2) репарація ДНК із збільшенням кількості нуклеотидів; 3) репарація ДНК із зменшенням кількості нуклеотидів.

Таким чином, функціонування ННЕЖ може супроводжуватися зміною кількості нуклеотидів. ННЕЖ-змінені ділянки ДНК дістали назву «інформаційні шрами». Вважають, що ННЕЖ є основним механізмом, відповідальним за формування збалансованих хромосомних змін та асоційованим з формуванням хромосомних перебудов, таких як: делеції, дуплікації, інверсії та транслокації. Приблизно 15 % випадків тяжкого комбінованого імунodefіциту людини зумовлені структурними хромосомними перебудовами, що виникли внаслідок ННЕЖ.

1.3.2.1.2.1.3. Неалельна гомологічна рекомбінація

Неалельна гомологічна рекомбінація є обміном гомологічними нуклеотидними послідовностями між двома фрагментами неалельних послідовностей ДНК. Активація механізму NHR відбувається в разі виникнення DSB у «гарячих точках», які розташовані всередині малокопійних повторів (low copy repeats – LCR) довгих ділянок гомологічних послідовностей. Малокопійні повтори є блоками ДНК розміром від 10 до 400 тисяч вр з рівнем

гомології послідовностей вище за 97 %. Враховуючи високий рівень гомологічності, LCR є субстратами гомологічної рекомбінації. Під час мейозу неалельні гомологічні копії LCR зміщуються на позиції алельних копій, що призводить до невідповідності парування нуклеотидів. Ця невідповідність і наступний кросинговер між двома неалельними послідовностями зумовлюють виникнення хромосомних перебудов у клітинах-нащадках. Геномні перебудови, що повторюються, індукують механізми рекомбінації ділянок неалельних послідовностей ДНК, розташованих між двома LCR. Враховуючи, що точки розриву в LCR на ланцюжках ДНК, що обмінюються, не тотожні одна одній, NAHR являє собою нерівний кросинговер. Обмін нерівними ділянками послідовностей призводить до того, що на одній із гомологічних послідовностей ДНК виникає збільшення довжини нуклеотидної послідовності (дуплікація), а на іншій – зменшення довжини нуклеотидної послідовності (делеція). Більшість хромосомних перебудов, що повторюються, є результатом NAHR. Дуплікації та делеції виникають у тих випадках, коли два LCR з «гарячими точками» розташовані на сестринських хроматидах однієї і тієї самої хромосоми і мають однакову орієнтацію (рис. 7).

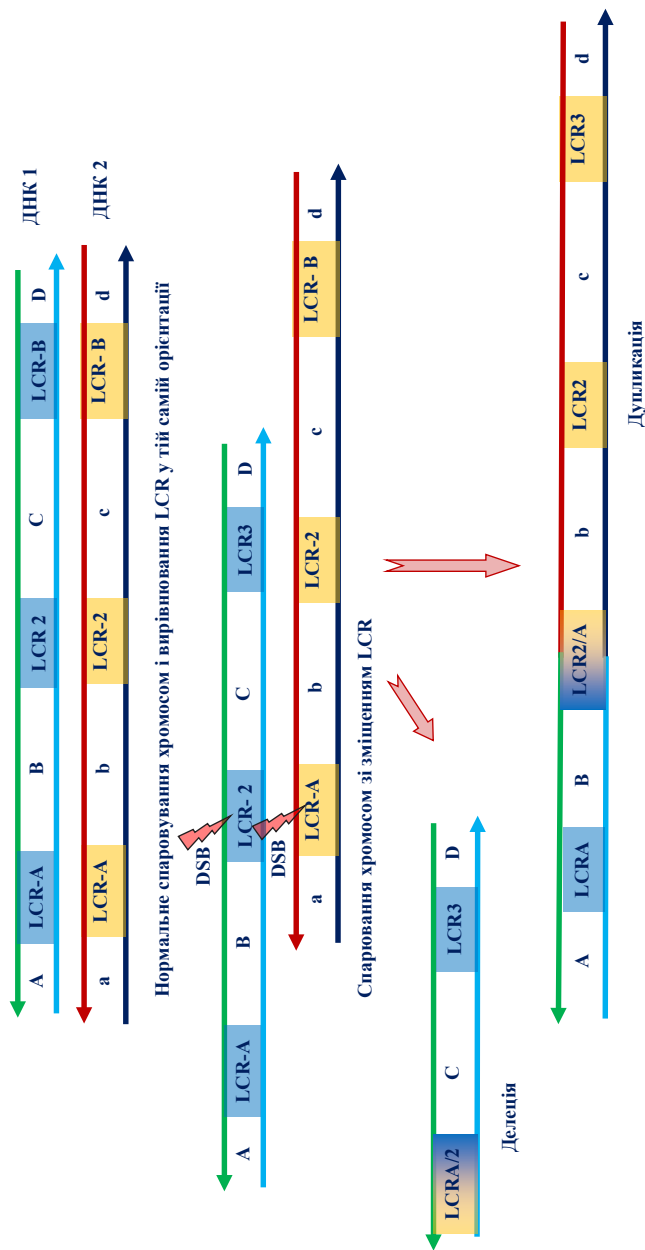


Рис. 7. Схематичне зображення репарації ДНК за допомогою NAHR у випадку, коли два LCR з «гарячими точками» розташовані на сестринських хроматидах однієї і тієї самої хромосоми [Burruss B. та співавт., 2022; модифікація]

У тих випадках, при яких обидва регіони LCR з «гарячими точками» розташовані на одній і тій самій хромосомі функціонування NAHR, це призводить до виникнення інверсії фланкованого ними фрагмента (рис. 8); а якщо LCR розташовані на різних хромосомах, активність NAHR може призвести до формування транслокації.

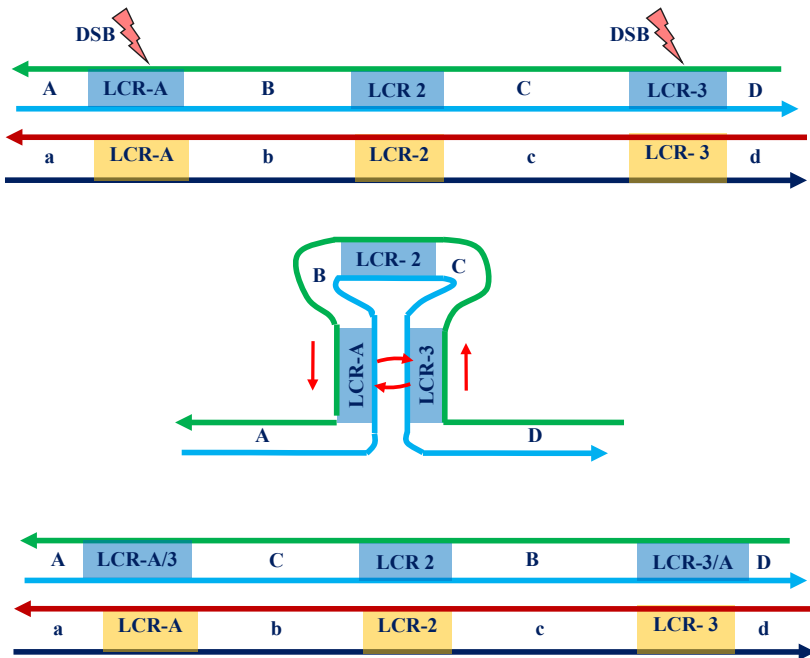


Рис. 8. Схематичне зображення репарації ДНК за допомогою NAHR у випадку, коли два LCR з «гарячими точками» розташовані на одній і тій самій хроматиді [Bursed B. та співавт., 2022; модифікація]

Неалельна гомологічна рекомбінація між LCR, розташованими на хромосомі 22q, може стати причиною розвитку делеції 22q11.2, що лежить в основі синдрому Ді Джорджі (DiGeorge)

syndrome). Також NAHR зумовлює виникнення делеції 7q11.23 при синдромі Вільямса (Williams syndrome), делеції 15q11.2 при синдромах Прадера-Віллі (Prader-Willi syndrome) та Ангельмана (Angelman syndrome), делеції 17p11.2 при хворобі типу А (Charcot-Marie-Tooth disease type A).

1.3.2.1.2.2. Механізми репарації ДНК, індуковані односторонніми DSB

Механізми репарації ДНК, індуковані односторонніми DSB, асоційовані з реплікацією ДНК. Реплікація ДНК відбувається за рахунок скоординованого функціонування реплікативної гелікази, що розкручує подвійну спіраль ДНК, та полімерази, що синтезують ланцюжки дочірніх ДНК. Синтез лідуючого дочірнього ланцюжка ДНК на ланцюжку ДНК здійснюється безперервно за допомогою ДНК-полімерази з середньою швидкістю, приблизно 100 пар нуклеотидів на секунду. Синтез дочірнього ланцюжка ДНК, що відстає (зароджується), відбувається переривчасто шляхом лігування синтезованих фрагментів Окадзакі. Первинно на матричному ланцюжку ДНК-полімераза α (праймаза) синтезує праймер (послідовність РНК довжиною від 10 до 200 нуклеотидів), синтез якого надалі подовжується ДНК-полімеразою ϵ , що вбудовує дезоксирибонуклеотиди, що спричиняє утворення нуклеотидного ланцюжка, який складається з двох частин – з РНК-праймера на 5'-кінці та з ДНК-частини на 3'-кінці. Це РНК-ДНК утворення є фрагментом Окадзакі. Надалі ДНК-полімераза δ робить заміну рибонуклеотидів праймера на дезоксирибонуклеотиди, і новореplikований фрагмент за допомогою флєп ендонуклеази 1 (flap endonuclease 1 – FEN1) та ДНК-лігази I лігується з раніше синтезованим фрагментом ДНК. Ядерний антиген проліферуючих клітин PCNA, що є кільцеподібним ковзним затискачем, одягнений на дволанцюжкову ДНК, підвищує процесивність полімерази (рис. 9).

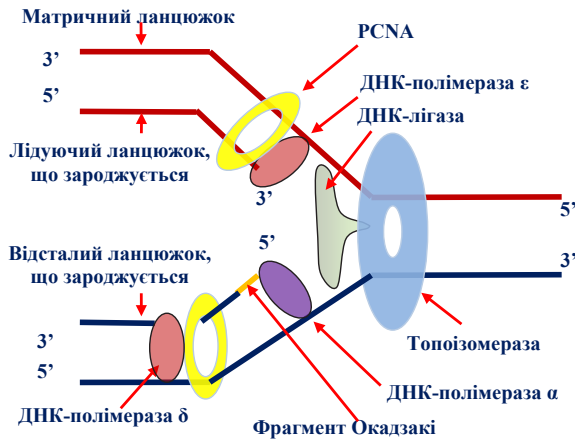


Рис. 9. Реплікація ДНК

Односторонні DSB, що виникають, активують механізми FoStEs і MMBIR, які репарують ДНК за рахунок інвазії ДНК інтактної сестринської хроматиди, щоб ініціювати синтез ДНК. Оскільки односторонні DSB відновлюються за допомогою реплікації, індукованої розривом (break-induced replication – BIR), їх репарація супроводжується синтезом довгих мутованих сегментів ДНК, які можуть містити сотні тисяч нуклеотидів.

1.3.2.1.2.2.1. Зупинка реплікаційної вилки та перемикання матриці

Активація механізму FoStEs пов'язана із зупинкою вилки реплікації, яка індукує відділення нитки, що відстає, з подальшою її інвазією в сусідні вилки реплікації, за допомогою відпалу (вбудовування) мікрогомолігій. Відповідно до моделі FoStEs, запропонованої Jennifer A. Lee та колегами, під час реплікації ДНК реплікаційна вилка зупиняється, а сегмент ланцюжка, що відстає, відривається від вихідної матриці і переноситься на іншу реплікаційну вилку. Перенесений сегмент відстаючого

ланцюжка вбудовується внаслідок мікрогомології в послідовність 3'-кінця іншої реплікаційної вилки, зазвичай розташованої поряд (у межах фабрики реплікації), і починає брати участь у синтезі ДНК. Залучені до репарації реплікаційні вилки можуть бути на значних відстанях одна від одної. Вторгнення і відпал сегмента ланцюжка, що відстає, залежать від рівня мікрогомології між вихідним сайтом і сайтом вторгнення. Перенесена нитка ініціює власну елонгацію. Відсталий ланцюжок, що зароджується, може знову відокремитися і проникнути в інші вилки реплікації. Зрештою, цей ланцюжок ДНК може повернутися до своєї вихідної матриці та відновити синтез ДНК. Перемикання на вилку реплікації, розташовану нижче за течією (пряме вторгнення), призводить до формування делеції, тоді як перемикання на вилку, розташовану вище за течією (зворотне вторгнення), – до виникнення дуплікації; а перемикання на вилку реплікації ДНК іншої хромосоми – до транслокації.

1.3.2.1.2.2.2. Опосередкована мікрогомологією реплікація, індукована розривами

Опосередкована мікрогомологією реплікація, індукована розривами, ініціюється одностороннім DSB (після колапсу реплікації, ерозії теломер або поділу двох кінців дволанцюжкової ДНК). Відмінною особливістю MMBIR є те, що при з'єднанні кінців розірваної ДНК потрібна наявність гомологічних мікроділянок у регіоні розриву ДНК. Зіткнувшись із порушенням ДНК, реплікаційна вилка колапсує, а розщеплення ДНК ендонуклеазою створює односторонній DSB, який активує механізми ендонуклеазної резекції 5'-кінця ланцюжка ДНК. Резекція 5'-кінця формує одноланцюжковий виступ послідовності 3'-кінця, ніби «оголяючи» область мікрогомології. Цей сегмент проникає в іншу ділянку геному, вторгається в реплікаційну вилку іншої ДНК і відпалюється з мікрогомологічною областю для відновлення синтезу ДНК. Кінцевий продукт MMBIR є складною перебудовою, що містить різні частини геному, які об'єднані завдяки мікрогомології.

1.3.2.1.3. Хромоанагенез

Катастрофічні клітинні події можуть індукувати розвиток **хромоанагенезу** (chromoanagenesis), або геномного хаосу, що призводить до складних та масивних змін зазвичай однієї або кількох хромосом. Зокрема, при неопластичних процесах пухлинні клітини демонструють надвисокий рівень генетичних перебудов. Хромоанагенез супроводжується утворенням мікроядер, що поєднують ізольований хромосомний матеріал, та виникненням хроматинових містків навколо хромосомного матеріалу в результаті злиття теломер. Хромоанагенез включає **хромотрипсис** (chromothripsis), **хромоанасинтез** (chromoanasyntesis) і **хромоплексію** (chromoplexy) (рис. 10).

Хромотрипсис являє собою руйнування зазвичай однієї хромосоми на невеликі фрагменти, які потім випадково зшиваються в іншому порядку і орієнтації порівняно з вихідною структурою хромосоми. В основі наслідків хромотрипсису лежить неповна репарація ДНК за допомогою NHEJ. Ключовими ознаками хромотрипсису є численні геномні перебудови, що згруповані в одному або кількох хромосомних локусах, повторне зшивання фрагментів без порядку та переважної орієнтації, наявність тільки мікрогомології в точках розриву, мала кількість дуплікацій, зміна числа хромосомних сегментів. Похідні хромотрипсису можуть стабільно успадковуватись. Наслідовані перебудови опосередковані хромотрипсисом, який відбувається переважно в мейозі батька. Хромотрипсис спостерігається у 45 % випадках раку та переважно асоційований з агресивними формами раку та низьким рівнем виживання.

Хромоанасинтез є проявом порушення реплікації, які призводять до збільшення кількості копій зі складними перебудовами переважно в одній хромосомі або в одному хромосомному локусі. Структурні перебудови, що виникають при хромоанасинтезі, зумовлені FoSTeS чи MMBIR. Відмінними особливостями хромоанасинтезу вважають локалізоване збільшення кількості

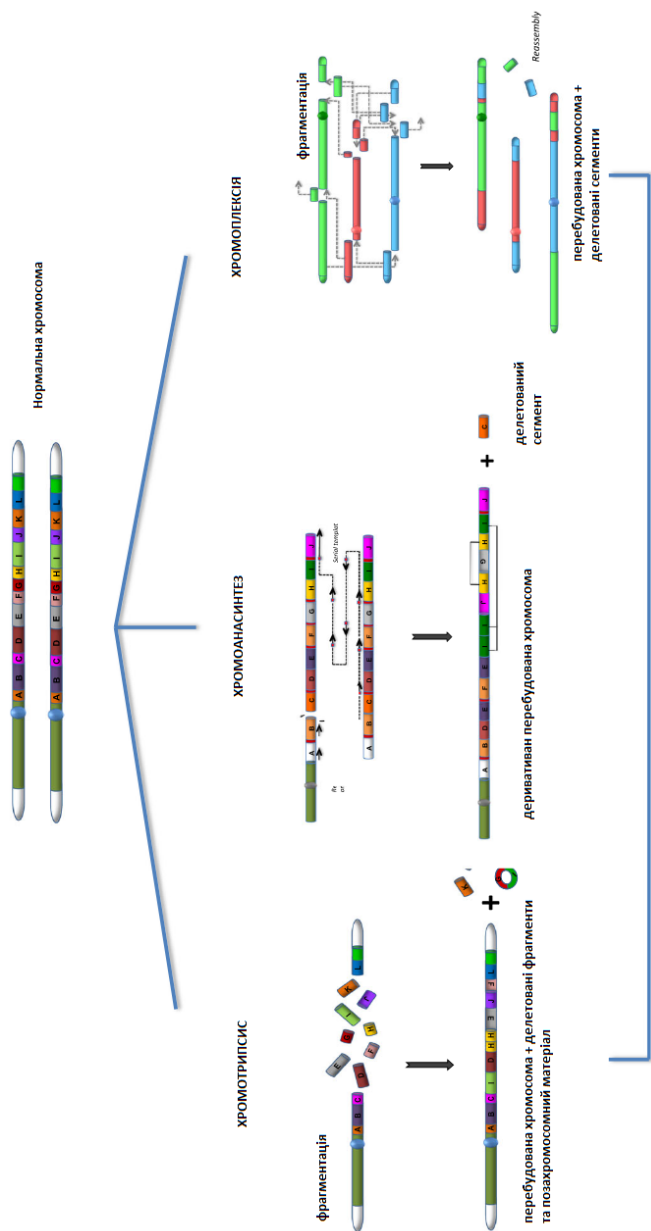


Рис. 10. Принципова схема хромоанатенезу [адаптовано з Pellestor F., Gatinois V., 2020]

дуплікацій та триплікацій з короткими ділянками мікрогомології у поєднанні з делеціями та копійно-нейтральними хромосомними сегментами. Фенотиповими проявами хромоанасинтезу під час гаметогенезу є: затримка фізичного та психомоторного розвитку, розумова відсталість, розлади аутистичного спектра (РАС) та різноманітні дисморфії.

Хромоплексія є одночасною реструктуризацією від двох до 8 хромосом, яка призводить до виникнення безлічі серійних транслокацій. Механізм NHEJ є переважним механізмом повторного збирання хромосомних фрагментів при хромоплексії. Характерною особливістю хромоплексії є наявність між- та внутрішньохромосомних транслокацій та делецій у місцях злиття ланцюжкових перебудов. Хромоплексія може виникати внаслідок транскрипції, керованої андрогенним рецептором (androgen receptor – AR). Так, AR-транскрипція спричиняє злиття генів трансмембранної серинової протеази 2 (transmembrane serine protease 2 – TMPRSS2) і специфічного фактору трансформації E26 (E-26 transformation-specific related gene – ERG), що зумовлює виникнення згрупованих DSB, які викликають суперактивацию механізму NHEJ. Продемонстровано, що виникнення гібридного гена *TMPRSS2-ERG* і як наслідок активація хромоплексії є ранніми подіями канцерогенезу та супроводжують більш ніж 60 % випадків раку передміхурової залози.

Хромоанагенез, який бере участь у швидких і глибоких модифікаціях геному в зародкових лініях та на ранньому етапі розвитку, розглядають як механізм геномної еволюції та процесу видоутворення.

1.3.2.2. Прості та комплексні хромосомні перебудови

1.3.2.2.1. Прості хромосомні перебудови

Прості хромосомні перебудови обумовлені одним чи двома DSB. Серед простих хромосомних перебудов розрізняють внутрішньо- та міжхромосомні перебудови.

1.3.2.2.1.1. Внутрішньохромосомні перебудови

Прості внутрішньохромосомні перебудови (делеції, дуплікації та інверсії) торкаються лише однієї хромосоми і є наслідком репарації ДНК, індукованої DSB. Такі перебудови є запрограмованими подіями, що забезпечують мейотичну рекомбінацію, або результатом дії різноманітних патогенних факторів. Розмір сегментарної аномалії хромосом зазвичай варіює від 10 Мб до 20 Мб. Приблизно 32 % сегментарних аномалій хромосом мають мейотичну природу і присутні у всіх клітинах бластоцисти. Сегментарні аномалії хромосом зустрічаються приблизно у 0,05 % новонароджених і є причиною 6 % довільного передчасного переривання вагітності.

1.3.2.2.1.1.1. Делеція

Делеція (del), чи часткова моносомія, – це втрата частини генетичного матеріалу (ділянки хромосоми). Делеції вперше описав Келвін Блекман Бріджес (Calvin Blackman Bridges) у 1916 році. Делеція може статися в будь-якій хромосомі, а втрачена ділянка хромосоми може нести послідовності ДНК різного розміру. Найчастіше зустрічаються делеції хромосом 4, 5, 18, які лежать в основі певних клінічних хромосомних синдромів (4p-, 5p-, 18p-, 18q-). Від розміру втраченої послідовності ДНК і генів, що розташовувалися на ній, залежить характер фенотипічних наслідків. Розрізняють інтерстиціальні та термінальні делеції. Інтерстиціальні делеції виникають у результаті двох DSB із втратою сегмента ДНК, що лежить між ними. Термінальна делеція обумовлена єдиним DSB із втратою сегмента ДНК, що розташовувався дистальніше за місце розриву. При термінальній делеції делеційоване плече хромосоми набуває теломери, яка стабілізує термінальний регіон хромосоми (рис. 11).

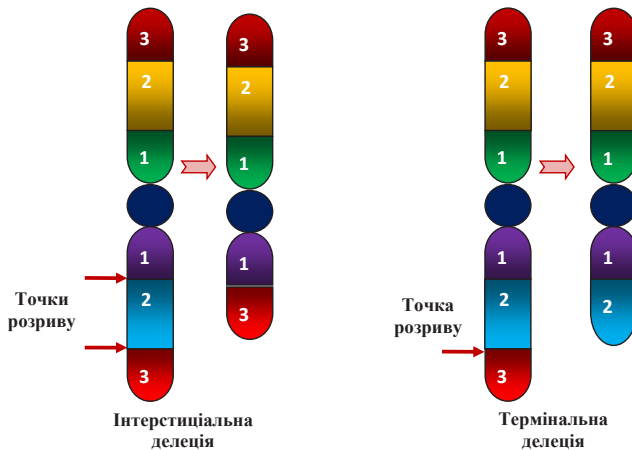


Рис. 11. Інтерстиціальна та термінальна делеції

Термінальні делеції зустрічаються приблизно в сім разів частіше, ніж інтерстиціальні делеції. Більшість хромосомних делецій (80 %) виникає при мейозі батька.

Поширеність хромосомних делецій в осіб із вродженими аномаліями коливається від 0,3 до 2 випадків на 10 000 народжень. Приблизно 4,7 % усіх зареєстрованих хромосомних аномалій є делеціями. Термінальні делеції описані в кожній хромосомі людини. У деяких випадках делеції призводять до розвитку клінічних синдромів. Так, синдром Вольфа-Хіршхорна (Wolf-Hirshhorn syndrome), котячого крику (Cri-du-chat syndrome), Кліфстри (Kleefstra syndrome), Якобсена (Jacobsen syndrome) і Фелана-Макдерміда (Phelan-McDermid syndrome) зумовлені термінальними делеціями хромосом 4p, 5p, 9q, 11q та 22q, відповідно.

Інтерстиціальні делеції можуть бути викликані NAHR, NHEJ чи MMBIR. Гаплонедостатність генів, які розташовувалися у віддаленому сегменті, визначає характер аномального фенотипу.

1.3.2.2.1.1.2. Дуплікація

Дуплікація (dup), або часткова трисомія, є збільшенням обсягу генетичного матеріалу внаслідок виникнення додаткових копій послідовностей ДНК. Вперше дуплікації були описані Келвіном Блекманом Бріджес (Calvin Blackman Bridges) в 1919 році. У тих випадках, коли дубльовані ділянки примикають до оригінальної ділянки, дуплікації є тандемними, а у випадках, при яких між копіями та копійованими послідовностями ДНК присутні недубльовані ділянки, дуплікації вважаються зміщеними. За орієнтацією подвоєної ділянки хромосоми дуплікація може бути прямою, яка характеризується ідентичним напрямом орієнтації аберантного фрагмента копійованому регіону, та зворотною, яка характеризується протилежним напрямом орієнтації аберантного фрагмента копійованого регіону (інвертована дуплікація) (рис. 12).

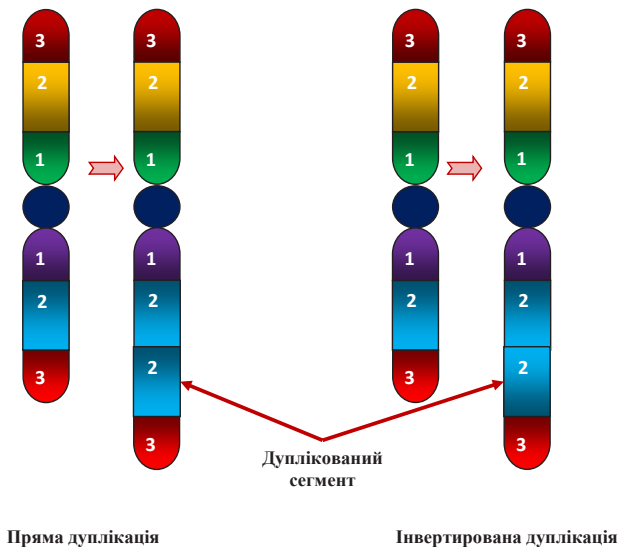


Рис. 12. Пряма та інвертована дуплікації

Залежно від походження дуплікації можуть бути однобатьківськими або двобатьківськими. Особливими формами дуплікації є ізохромосоми та малі надчисельні маркерні хромосоми (small supernumerary marker chromosomes – sSMC).

Дуплікації, які мають білок-кодуючі гени, впливають на фенотип, змінюючи дозування генів. Виникнення дуплікації обумовлено помилками реплікації всередині однієї хроматиди, нерівним обміном між сестринськими хроматидами або транслокацією між гомологічними хромосомами. Фенотипові прояви при дуплікації менш виражені ніж за незбалансованої делеції.

Приблизно 1,6 % зареєстрованих хромосомних аномалій є дуплікаціями.

Найвідомішим прикладом спадкової дуплікації є хвороба Шарко-Марі-Тута типу IA, в основі якої лежить дуплікація гена *PMP22*, розташованого на хромосомі 17.

1.3.2.2.1.1.3. Інверсія

Інверсія (*inv*) є хромосомною перебудовою, яка характеризується зміною орієнтації фрагмента послідовності ДНК всередині хромосоми. Вперше інверсію описав американський генетик Альфред Генрі Стюртевант (Alfred Henry Sturtevant) у 1917 році. Найчастіше причиною виникнення інверсії є функціонування механізмів репарації ДНК, як-от NHR, NHEJ, MMR. Так, спочатку DSB у двох точках призводить до вирізування ділянки ДНК. У подальшому вирізана ділянка ДНК вбудовується у свою ж хромосому, але через порушення механізмів репарації в переорієнтованому на 180° стані. Довжина більшості інверсій становить <100 kb. Найчастіше при більшості інверсій немає значної зміни кількості нуклеотидів в послідовності ДНК.

Залежно від розташування DSB виділяють пери- та парацентричні інверсії. Перичентрична інверсія характеризується тим, що інвертована ділянка послідовності ДНК містить послідовності центромери. Парацентрична інверсія відрізняється тим, що інвертована ділянка належить лише до одного плеча

хромосоми і не несе центромеру. Таким чином, перицентрична інверсія пов'язана, а парацентрична інверсія не пов'язана зі зміною центромерного індексу (рис. 13).

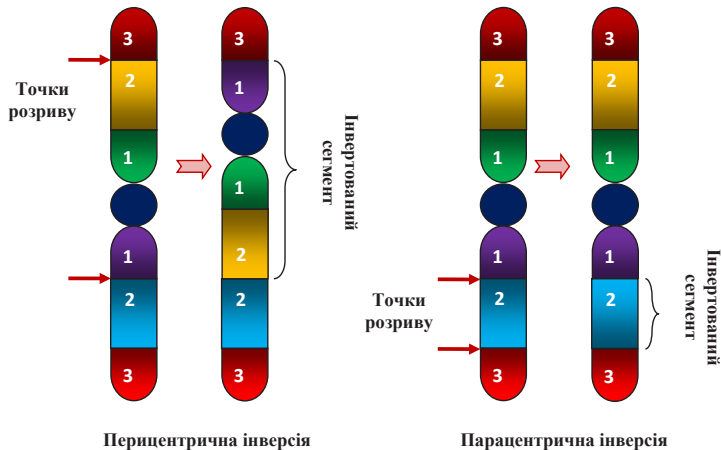


Рис. 13. Перицентрична та парацентрична інверсії

Нині зареєстровано понад 1 000 варіантів інверсій. Необхідно зазначити, що інверсії можуть формувати супергени, що являють собою групу генів, розташованих у безпосередній близькості та функціонально тісно пов'язаних між собою.

Збалансовані інверсії здебільшого не супроводжуються фенотиповими проявами, що мають клінічне значення. Носії збалансованих інверсій мають підвищений ризик розвитку однопатьківської дисомії у потомства. Незважаючи на те що більшість інверсій не пов'язані з аномальним фенотипом, деякі з них, що характеризуються зміною орієнтації повторюваних ділянок ДНК, сприяють виникненню надалі інших хромосомних перебудов. Рекурентні делеції та дуплікації хромосом 5q35, 8p23.1, 16p12.1 та 17q21.31 виникають лише у батьків з інверсією цих хромосом. Отже, необхідно враховувати, що у носіїв

інверсії підвищений ризик народження потомства з геномними порушеннями.

Парацентричні інверсії X-хромосоми можуть спричиняти розвиток дисфункції гонад.

У більшості випадків при незбалансованих парацентричних інверсіях формуються нежиттєздатні гамети, у яких аномальна хромосома або не має центромери (ацентричні хромосоми), або несе дві центромери (дицентричні хромосоми). У деяких випадках діти з незбалансованими перицентричними інверсіями народжуються живими, але вони відзначають або часткову трисомію або часткову моносомію X. Декілька інверсій асоційовані з деякими захворюваннями, такими як гемофілія А і мукополісахаридоз II типу (синдром Хантера).

1.3.2.2.1.1.4. Кільцева хромосома

Кільцева хромосома (r) є хромосомною перебудовою, яка характеризується хромосомою у вигляді тора (рис. 14).

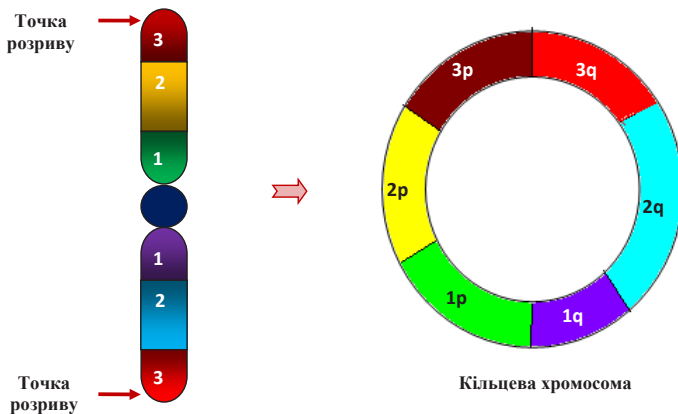


Рис. 14. Кільцева хромосома

Кільцеву хромосому вперше описала Ліліан Вон Морган (Lilian Vaughan Morgan) у 1926 році у плодової мушки. Утворення кільцевої хромосоми обумовлено злиттям кінців хромосоми після двох термінальних DSB на протилежних плечах хромосом. Проте кільцева хромосома може бути утворена як однією, так і кількома хромосомами. Розрізняють два основні типи кільцевих хромосом: тип 46(r), який характеризується тим, що один з нормальних лінійних хромосомних гомологів формує повнорозмірне або незбалансоване кільце; тип 47+(r), який відрізняється наявністю невеликої додаткової хромосоми, що містить перичентромерний хроматин. Найчастіше в утворенні кільцевих структур беруть участь хромосоми 13 і 18. Кільцева хромосома має переважно батьківське походження.

Частота зустрічальності кільцевої хромосоми становить 1 випадок на 50 000 ембріонів. В більшості випадків у носіїв кільцевої хромосоми майже не відзначається аномальних фенотипових проявів, або спостерігаються мінімальні клінічні ознаки у вигляді затримки фізичного розвитку, або зниження фертильності, або плям кольору «кави з молоком» на покриттях шкіри. Ці фенотипові симптоми, які дістали назву «синдром Брінга» (Bring syndrome), не пов'язані з конкретною кільцевою хромосомою. Передбачається, що синдром Брінга не асоційований із втратою генетичного матеріалу, а є наслідком масової загибелі клітин, спричиненої динамічним тканиноспецифічним мозаїцизмом. Значні клінічні прояви кільцевої хромосоми характерні для тих випадків, коли формування кільцевих хромосомних структур асоційовані з делеціями або інвертованими дуплікаціями.

1.3.2.2.1.1.5. Ізохромосома

Ізохромосома (i) – це аномальна хромосома, яка складається з двох копій одного й того самого плеча, утворена внаслідок втрати одного та подвоєння іншого плеча (рис. 15).

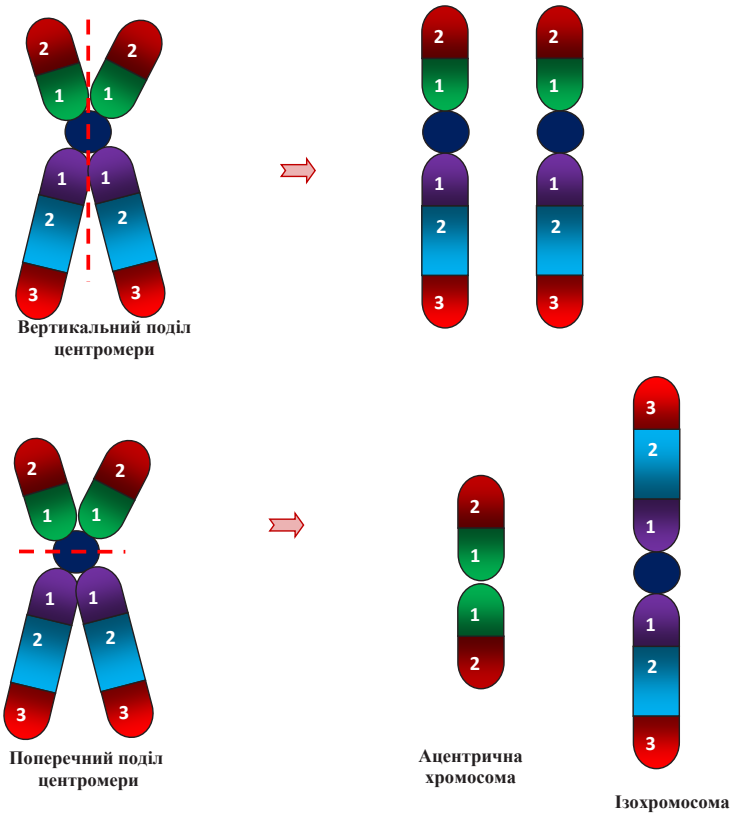


Рис. 15. Ізохромосома

Вперше ізохромосому описали Марко Фраккаро (Marco Fraccaro) та співавтори в 1964 році. Утворення ізохромосом обумовлено поперечним поділом центромери. Більшість ізохромосом виникає під час мейозу і рідше внаслідок постзиготних поділів клітин. Найчастіше ізохромосома утворюється при нерівному поділі центромери, в результаті якого одне плече містить всю центромеру, а друге є ацентричним. Надалі ацентричне плече губиться і в каріотипі з нормальним числом хромосом залишається ізохромосома, наприклад ізохромосом Xq.

1.3.2.2.1.2. Міжхромосомні перебудови

1.3.2.2.1.2.1. Інсерція

Інсерція (ins) характеризується транслокацією ділянки ДНК від донорської хромосоми до реципієнтної хромосоми. Виникнення інсерції обумовлено двома DSB однієї хромосоми, що вирізають ділянку хромосоми, та одним DSB іншої хромосоми, де відбувається вбудовування вирізаної ділянки донорської хромосоми (рис. 16).

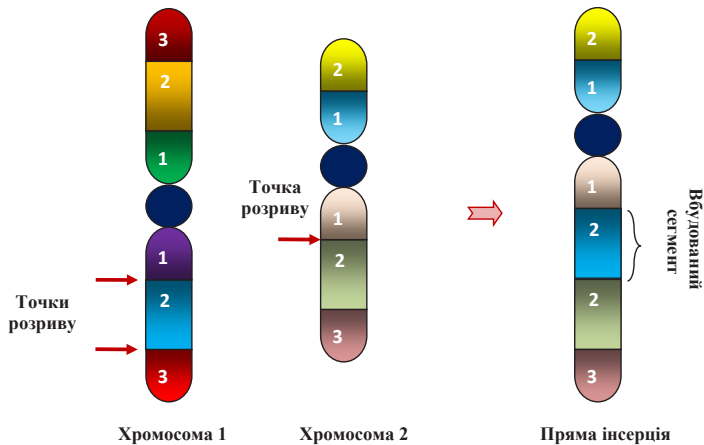


Рис. 16. Інсерція

Більшість транслокованих сегментів ДНК мають розмір менше ніж 5 Мб і часто містять транспозони. Орієнтація сегмента, що вставляється, може бути як прямою, так й інвертованою. Транслокація може бути внутрішньохромосомною перебудовою, яка характеризується дислокацією вирізаного сегмента всередині власної хромосоми.

Найчастіше інсерції виявляють на довгих плечах хромосом 2, 5, 7 та 13. За умови, що один з батьків є носієм збалансованої інсерції, ризик народження дитини з незбалансованим каріотипом становить приблизно 30 %.

1.3.2.2.1.2.2. Транслокація

Транслокація (t) – це структурна хромосомна перебудова, що виникає внаслідок обміну генетичного матеріалу між двома хромосомами. Вперше транслокація була описана Келвіном Блекманом Бріджес (Calvin Blackman Bridges) в 1923 році. Транслокації є найпоширенішим типом структурних хромосомних перебудов у людини. Транслокації можуть бути реципрокними (взаємними) та робертсонівськими, збалансованими та незбалансованими. Більшість незбалансованих транслокацій асоційовано з функціонуванням NHEJ чи MMBIR.

Реципрокні транслокації характеризуються обміном сегментами між гетерологічними хромосомами (рис. 17).

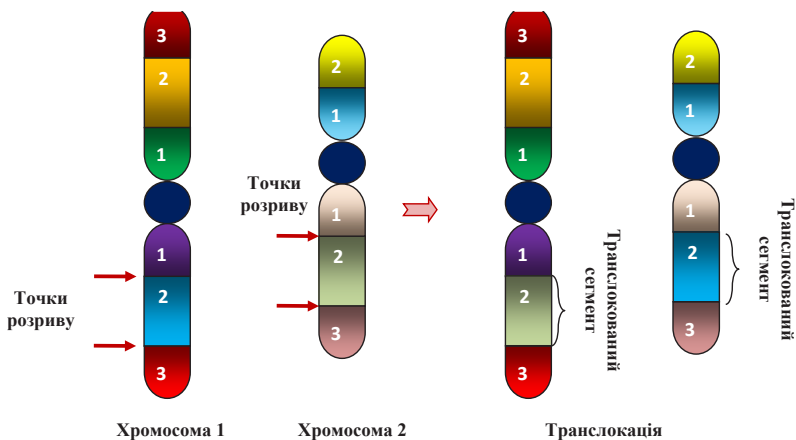


Рис. 17. Реципрокна транслокація

У реципрокних транслокаціях найчастіше беруть участь хромосоми 11, 17 і 22, що призводить до формування $t(11; 22)$ та $t(17; 22)$. Необхідно зазначити, що сайт $q11$ хромосоми 22, який часто бере участь у транслокаціях, є тим самим локусом, делеція якого асоційована з велокардіофасціальним синдромом, більш відомим як синдром Ді Джорджі (DiGeorge syndrome). Класичним прикладом реципрокної транслокації, не пов'язаної з хромосомними захворюваннями, є транслокація дистального відділу довгого плеча хромосоми 9 на довге плече хромосоми 22 ($t(9;22)(q34; q11)$) з формуванням філадельфійської хромосоми (Ph1-хромосоми) Ph1. Ця транслокація призводить до злиття гена онкогенного гомолога 1 (oncogene homolog 1 – ABL1) з областю кластера точки розриву (breakpoint cluster region – BCR), в результаті якого формується гібридний ген *BCR-ABL1*, який кодує завжди функціонуючий злитий сигнальний білок тирозинкінази, що індукує розвиток хронічного мієлоцитарного лейкозу. Хромосомні перебудови та нестабільність геному на сьогодні зумовлюють частоту реципрокних транслокацій у співвідношенні 1:500 випадків.

Робертсонівські транслокації характеризуються транслокацією всього довгого плеча як між гетерологічними, так і гомологічними, зазвичай акроцентричними хромосомами. Цей тип транслокації вперше був описаний американським біологом Вільямом Рісом Бребнером Робертсоном (William Rees Brebner Robertson) у 1916 році. Під час робертсонівської транслокації розривається послідовність ДНК, яка розташовується у вкрай проксимальних відділах коротких плечей хромосоми. Довгі плечі, що звільнилися, зливаючись, утворюють хромосому з однією центромерою (рис. 18).

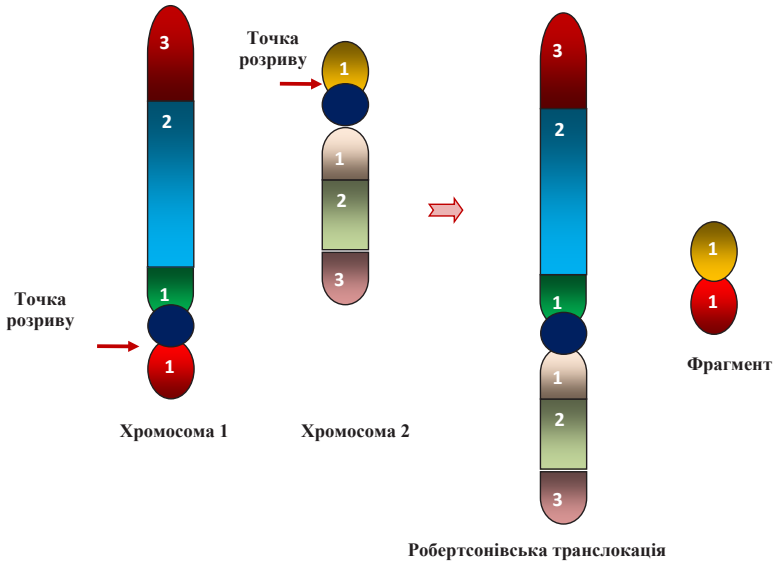


Рис. 18. Робертсонівська транслокація

Гетерохроматинові короткі плечі губляться в процесі ранніх клітинних поділів, зумовлюючи зменшення кількості хромосом. Враховуючи, що короткі плечі акроцентричних хромосом переважно містять повторювані кластери генів рибосомної ДНК, гени деяких факторів транскрипції, довгих РНК, що не кодують, втрата цієї генетичної інформації не викликає фенотипові наслідки. Однак у носіїв робертсонівської транслокації відзначається високий ризик безпліддя та анеуплоїдного потомства через генерацію незбалансованих гамет. Зрощені довгі плечі в мейозі утворюють триваленти, які можуть спричинити формування нулесомних або дисомних гамет. Участь цих гамет у заплідненні призводить до утворення моносомних або трисомних зигот.

Робертсонівські транслокації переважно властиві акроцентричним хромосомам, таким як: 13, 14, 15, 21, 22. Найчастіше ідентифікують обміни між хромосомами 13 і 14, хромосомами 14 і 21.

Робертсонівські транслокації є найпоширенішою хромосомною перебудовою, вони зустрічаються приблизно в 1 випадку на 800 осіб загальної популяції. У структурі хромосомних перебудов частка робертсонівських транслокацій становить 0,1 % у загальній людській популяції та близько 3 % у безплідних чоловіків.

Збалансовані транслокації переважно не асоційовані з фенотиповими наслідками, а незбалансовані транслокації призводять до виникнення клінічно значущих аномалій, затримки розвитку та розумової відсталості.

1.3.2.2.1.2.3. Малі надчисельні маркерні хромосоми

Малі надчисельні маркерні хромосоми, або маркерні хромосоми (mar) – це такі хромосоми, у яких жодна їх частина не може бути однозначно ідентифікована за допомогою традиційних цитогенетичних методів та класифікована відповідно до номенклатури ISCN (рис. 19).



Рис. 19. Мала надчисельна маркерна хромосома [Slimani W. та співавт., 2020]

Малі надчисельні маркерні хромосоми були вперше описані на початку шістдесятих років ХХ століття. Хромосоми цього типу можуть бути як додатковими, так і такими, що заміщають будь-яку хромосому. Розмір sSMC зазвичай не перевищує розміру хромосоми 20. За своєю будовою sSMC розділені на три групи: хромосоми з сателітами з двох боків, хромосоми з сателітами з одного боку і хромосоми без сателітів.

Частота зустрічальності sSMC в загальній людській популяції приблизно становить 0,04. %. Ризик розвитку аномального фенотипу становить 7 % при виявленні sSMC із хромосом 13, 14, 21 або 22 під час перинатального дослідження.

Фенотипи, пов'язані із sSMC, характеризуються високою варіабельністю клінічних проявів. Сімейні випадки sSMC у 76 % перебігають без будь-яких клінічних ознак, оскільки зазвичай є гетерохроматиновими маркерами, які не містять кодуєчих областей, а тому навіть не можуть бути ідентифіковані методами хромосомного мікроматричного аналізу. У той час як sSMC *de novo* у 75 % випадків асоційовані з фенотиповими аномаліями, такими як: розлади фертильної функції у чоловіків (азооспермія або олігоспермія), вроджені вади. Одним із характерних синдромів, асоційованих з sSMC, є синдром Паллістера-Кілліана (Pallister-Killian syndrome).

1.3.2.2.2. Комплексні хромосомні перебудови

Комплексні хромосомні перебудови є поєднанням простих перебудов в одного індивідуума (табл. 4).

Таблиця 4

Приклади комплексних хромосомних перебудов

Хромосома / гени	Поєднання перебудов	Мікрогомолгія
1p36.12/ <i>PINK1, DDOST</i>	del + ins	100 %
2p21/ <i>MSH2</i>	dup + inv + del	100 %
3p22.2/ <i>MLH1</i>	del + ins + nml + ins + del	50 %
8q13.3/ <i>EYA1</i>	del + ins	0 %
	dup + inv + del	100 %

Закінчення табл. 4

Хромосома / гени	Поєднання перебудов	Мікрогомологія
15q21/ <i>CYP19</i>	del + inv + del	50%
	del + inv	100%
	del + inv + del + ins	50%
	ins + inv	–
16p13.3/ α -глобіновий кластер	del + inv	100%
16q24.3/ <i>SPG7</i>	del + ins + del	50%
Xp21.2/ <i>DMD</i>	inv + dup + del	50%
Xq28/ <i>EMD, FLN1</i>	del + dup + inv	100%
Xq28/ <i>F8, MPP1</i>	inv + del	0%
Xq28/ <i>MECP2, L1CAM, CLIC2</i>	dup + ins	100%
	dup + ins + inv	

Виникнення комплексних хромосомних перебудов (інвертована дуплікація у поєднанні з термінальною делецією, триплікація, інсерційна транслокація) обумовлено трьома або більше точками DSB та обміном генетичним матеріалом між двома чи більше хромосомами. Комплексні хромосомні перебудови переважно спостерігаються при злоякісних гематологічних захворюваннях.

1.3.2.3. Збалансовані та незбалансовані хромосомні перебудови

Структурні хромосомні перебудови можуть бути збалансованими та незбалансованими. При збалансованих перебудовах процес відновлення наслідків розриву хромосоми завершується без зміни обсягу генетичного матеріалу. Збалансовані перебудови змінюють природний порядок хромосомних сегментів, але не змінюють кількість копій. Незбалансована перебудова пов'язана зі зміною обсягу генетичного матеріалу. Втрата чи збільшення кількості функціонально важливих генів призводить до формування аномального фенотипу.

1.3.3. Фрагільні сайти хромосом

Фрагільні (ламкі) сайти хромосом є успадковані специфічні незвичайні вторинні перетяжки, які істотно відрізняються від первинних перетяжок центромер. Цитогенетично фрагільні сайти виявляються як локальні прогалини або розриви у структурі хромосом (рис. 20).

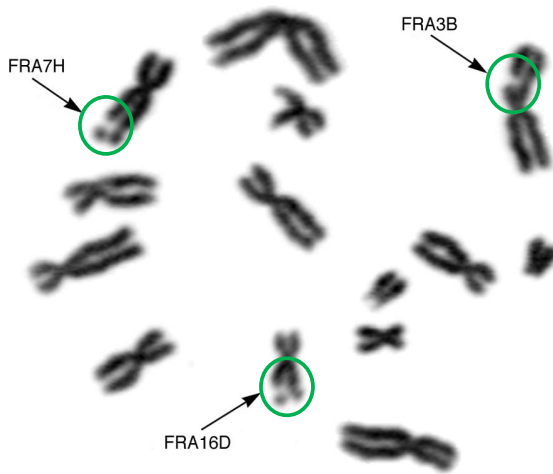


Рис. 20. Загальні фрагільні сайти після впливу афідіколіну [Sutherland G. R. та співавт., 1998]

Вперше фрагільний сайт був виявлений Анатолем Декабаном (Anatole Dekaban) у 1965 році. Нині показано, що майже всі хромосоми несуть фрагільні сайти (табл. 5).

Таблиця 5

Хромосомна локалізація деяких фрагільних сайтів

Хромосома	Хромосомна локалізація	Фрагільні сайти
1	1p21.3 1p22.2	FRA1M FRA1E
2	2q11.2 2q13	FRA2A FRA2B

Закінчення табл. 4

Хромосома	Хромосомна локалізація	Фрагільні сайти
2	2q22.3 2p11.2	FRA2K FRA2L
5	5q35	FRA5G
6	6p23	FRA6A
7	7p11.2	FRA7A
8	8q22.1 8q22.1–18q22.2 8q24.1	FRA8A FRA8B, FRA8C FRA8E
9	9p21 9q32	FRA9A, FRA9C FRA9B, FRA9E
10	10q25.2 10q23.3	FRA10B, FRA10E FRA10A
11	11q13 11q13.3 11p15.1 11q23.3	FRA11H FRA11A FRA11I, FRA11C FRA11B
12	12q13.1 12q24 12q24 12q24.13	FRA12A FRA12C FRA12E FRA12D
13	13q21 13q21.2	FRA13B FRA13C
16	16p12.1 16p13.11 16q21.1	FRA16E FRA16A FRA16B, FRA16C
17	17p12	FRA17A
18	18q22.1	FRA18C
19	19p13	FRA19B
29	20.11.23	FRA20A
22	22q13	FRA22A
X	Xq27.2 Xq27.3 Xq28 Xq28	FRAXD FRAXA FRAXE FRAXF

Фрагільні сайти хромосом поділяються на дві категорії: на поширені, або загальні (common fragile sites – CFS), і ффрагільні сайти, що рідко зустрічаються (rare fragile sites – RFS).

Ідентифіковано приблизно 230 CFS та 40 RFS. Спонтанні фрагільні сайти виникають без індукції та зустрічаються у 80–100 % людей. Фрагільні сайти містять численні повтори послідовності ДНК і є локусами, які схильні до структурних варіацій, включаючи мікрodelеції, мікродуплікації та варіації числа копій генів (copy number variations – CNV).

Сайти CFS ідентифікуються у значної частини населення (до 30 %), а сайти FRA3B та FRA16D виявляються майже у кожної людини. Сайти CFS містять послідовності ДНК, що важко реплікуються, які містять АТ-багаті мінісателітні повтори і мають тенденцію утворювати вторинні структури ДНК, що зупиняють реплікацію. Загальною рисою CFS є висока чутливість до реплікаційного стресу. Виникнення сайтів CFS індукуються афідиколіном, 5-азацитидином та бромдезоксидуридином. До сьогодні охарактеризовано 15 загальних CFS, що індукуються афідиколіном: FRA1E, FRA2G, FRA3B, FRA4F, FRA6E, FRA6F, FRA7E, FRA7G, FRA7H, FRA7I, FRA8C, FRA9E, FRA1D.

Сайти RFS зустрічаються приблизно у 5 % людей. Для RFS характерні поліморфні тандемні тринуклеотидні повтори CCG/CGG з аберантно метильованими Cp G. Виникнення сайтів RFS індукуються дистаміцином А та дефіцитом фолієвої кислоти. Більшість RFS є сенситивними до дефіциту фолієвої кислоти. Ідентифіковано десять чутливих (FRAXA, FRAXE, FRAXF, FRA2A, FRA7A, FRA10A, FRA11A, FRA11B, FRA12A, FRA16A) та два нечутливі (FRA10B та FRA16B) до дефіциту фолієвої кислоти фрагільних сайти.

Фрагільні сайти асоційовані з розвитком деяких спадкових синдромів (табл. 6). Найважливішим фрагільним сайтом з клінічної точки зору є FRAXA, який асоційований з розвитком синдрому фрагільної Х-хромосоми.

Фрагільні сайти пов'язані з генетичною та геномною нестабільністю та асоційовані з різними захворюваннями.

Таблиця 6

Асоціація фрагільних сайтів зі спадковими захворюваннями

Фрагільний сайт	Захворювання
FRAXA	Синдром фрагільної X-хромосоми (fragile X syndrome)
FRAXE	X-зчеплена неспецифічна розумова відсталість (X-linked non-specific mental retardation)
FRA6E	Аутосомно-рецесивний юнацький паркінсонізм (autosomal recessive juvenile parkinsonism)
FRA11B	Синдром Якобсена (Jacobsen syndrome)
FRA16A	Аутосомно-рецесивний синдром Барателі-Скотта (autosomal-recessive Baratela-Scott)

1.3.4. Міксоплоїдія

Міксоплоїдія – це стани, які характеризуються наявністю двох і більше клітинних клонів з різним генетичним матеріалом в одному організмі. Існує дві форми міксоплоїдії: **мозаїцизм** (фр. *mosaïque* – мозаїка) та **химеризм** (грец. *χίμαιρα* – коза). Згідно з міфами стародавньої Греції, химера – це чудовисько з головою лева, тілом козла та хвостом дракона. При мозаїцизмі різні клітинні клони походять від однієї зиготи, а при химеризмі кожна клітинна лінія походить від своєї зиготи. Мозаїцизм, на відміну від химеризму, викликаний винятково постзиготичними подіями.

1.3.4.1. Мозаїцизм

В основі розвитку мозаїчних варіантів лежать порушення мітотичних клітинних поділів, що відбуваються після запліднення та утворення зиготи. Основними типами мітотичних помилок, що призводять до мозаїцизму, є порушення сегрегації сестринських хроматид, такими як: відставання в анафазі, що в основному призводить до формування однієї нормальної та однієї моносомної дочірньої клітини, та нерозбіжність, яка зумовлює появу трисомних та моносомних дочірніх клітин. Також виникнення мозаїцизму може бути пов'язане: з дисрегуляцією центріолей / центросом, що впливає на сегрегацію хроматид;

ендореплікацією, що характеризується надмірною реплікацією хромосоми, що призводить до трисомії; утворенням мікроядер (аберантне утворення незалежного хромосомного матеріалу, інкапсульованого в ядерну мембрану). Зважаючи на те що ці порушення можуть відбутися в будь-якому типі клітин на різних етапах розвитку, мозаїцизм характеризується широким спектром фенотипових проявів. Залежно від розподілу мозаїцизму у тканинах організму розрізняють: соматичний, гонадний (зародковий), гонадосоматичний (гоносомний), обмежений тканинспецифічний плацентарний мозаїцизм.

Соматичний мозаїцизм є найпоширенішою формою мозаїцизму і характеризується наявністю у соматичних тканинах організму двох і більше клітинних клонів з різним хромосомним набором. Соматичний мозаїцизм може бути причиною розвитку вад головного мозку, внутрішніх органів, захворювань нервової, серцево-судинної, травної, сечостатевої систем та виникнення різноманітних неопластичних процесів. Гонадний мозаїцизм характеризується присутністю двох і більше клонів зародкових клітин із різним хромосомним набором. Гонадосоматичний мозаїцизм є станом, при якому відзначається мозаїцизм як серед зародкових клітин, так і у позазародкових тканинах. Обмежений тканеспецифічний плацентарний мозаїцизм відрізняється тим, що клони клітин з різним хромосомним набором присутні виключно у тканині хоріона та плаценти.

1.3.4.2. Химеризм

У людини розрізняють два види химеризму: диспермальний та гемопоетичний. Диспермальні химери є результатом одночасного запліднення двох яйцеклітин генетично різними сперматозоїдами і формуванням двох зигот, які, зливаючись, утворюють один ембріон (тетрагаметний химеризм). Зиготи різної генетичної статі зумовлюють формування справжнього гермафродитизму (XX/XY). Вважають, що існують інші механізми розвитку химеризму всього тіла, такі як запліднення партогенетичного ооциту

двома сперматозоїдами, постзиготна диплоїдизація триплоїдної зиготи. Гемопоетичний химеризм є результатом обміну між різнояйцевими близнюками гемопоетичними клітинами через судинні анастомози між дихоріальними плацентами.

З розвитком трансплантології виникло поняття постнатально-го химеризму. Це стан, при якому донорські гемопоетичні клітини присутні в організмі реципієнта після алогенної трансплантації кісткового мозку, або алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Virізняють дві форми такого химеризму: змішаний та повний химеризм. При змішаному химеризмі в організмі хворого є як реципієнтні, так і донорські гемопоетичні клітини, при повному химеризмі – лише донорські гемопоетичні клітини. Змішаний химеризм, при якому кількість донорських гемопоетичних клітин становить $>1\%$ всіх гемопоетичних клітин, вважається макрохимеризмом, а за кількості донорських гемопоетичних клітин $<1\%$ – мікрохимеризмом.

1.4. Бази даних хромосомних аномалій

База даних «Хромосомна карта» (Chromosome Map <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/>).

База даних InvFEST (<http://invfestdb.uab.cat/>).

База даних геномних варіантів (Database of Genomic Variants, <http://dgv.tcag.ca>).

База даних дубльованих генів (Duplicated Genes Database – DGD; <http://dgd.genouest.org/>).

База даних фрагільних сайтів хромосом людини (database of fragile sites in human chromosomes – HumCFS; <http://webs.iiitd.edu.in/raghava/humcfs/>).

База даних хромосомного дисбалансу та фенотипу у людей з використанням ресурсів Ensembl – DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources; <https://www.deciphergenomics.org/>).

База даних хромосомних перебудов при захворюваннях людини (database of chromosomal rearrangements in human diseases – dbCRID; https://academic.oup.com/nar/article/39/suppl_1/D895/2506069?login=false).

Колекція хромосомних аномалій (Chromosome Anomaly Collection; <http://www.ngrl.org.uk/wessex/collection/>).

Рекомендована література

1. Bhat TA, Wani AA. Chromosome Structure and Aberrations. eBook / 2017. p. 367. doi: <https://doi.org/10.1007/978-81-322-3673-3/>
2. Bursted B, Zamariolli M, Bellucco FT, Melaragno MI. Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. *Mol Cytogenet.* 2022 Jun 14;15(1):23. doi: 10.1186/s13039-022-00600-6. PMID: 35701783; PMCID: PMC9199198.
3. Behrend C, Karimzad Hagh J, Mehdipour P, Schott H, Schwanitz G. Human Chromosome Atlas. Introduction to Diagnostics of Structural Aberrations. 2023. 385 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-10588-3>.
4. Fujii S, Sobol RW, Fuchs RP. Double-strand breaks: When DNA repair events accidentally meet. *DNA Repair (Amst).* 2022 Apr;112:103303. doi: 10.1016/j.dnarep.2022.103303. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35219626; PMCID: PMC8898275.
5. Kosuthova K, Solc R. Inversions on human chromosomes. *Am J Med Genet A.* 2023 Mar;191(3):672–683. doi: 10.1002/ajmg.a.63063. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36495134.
6. Li P, Dupont B, Hu Q, Crimi M, Shen Y, Lebedev I, Liehr T. The past, present, and future for constitutional ring chromosomes: A report of the international consortium for human ring chromosomes. *HGG Adv.* 2022 Sep 10;3(4):100139. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100139. PMID: 36187226; PMCID: PMC9519620.
7. Liehr T, Kosyakova N. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) – what about the genotype-phenotype correlation? *Tsitologija.* 2013;55(3):165–6. PMID: 23795458.

8. Liehr T. International System for Human Cytogenetic or Cyto-genomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts. *Cytogenet Genome Res.* 2021;161(5):223–224. doi:10.1159/000516654
9. Lukusa T, Fryns JP. Human chromosome fragility. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jan;1779(1):3–16. doi: 10.1016/j.bbagr.2007.10.005. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18078840.
10. Martínez-Glez V, Tenorio J, Nevado J, Gordo G, Rodríguez-Laguna L, Feito M, et al. A six-attribute classification of genetic mosaicism. *Genet Med.* 2020 Nov;22(11):1743–1757. doi: 10.1038/s41436-020-0877-3. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32661356; PMCID: PMC8581815.
11. Mirceta M, Shum N, Schmidt MHM, Pearson CE. Fragile sites, chromosomal lesions, tandem repeats, and disease. *Front Genet.* 2022 Nov 17;13:985975. doi: 10.3389/fgene.2022.985975. PMID: 36468036; PMCID: PMC9714581.
12. Mohiuddin M, Kooy RF, Pearson CE. De novo mutations, genetic mosaicism and human disease. *Front Genet.* 2022 Sep 26;13:983668. doi: 10.3389/fgene.2022.983668. PMID: 36226191; PMCID: PMC9550265.
13. Ohkura H. Meiosis: an overview of key differences from mitosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Jan 20;7(5): a015859. doi: 10.1101/cshperspect.a015859. PMID: 25605710; PMCID: PMC4448623.
14. Pellestor F, Gaillard JB, Schneider A, Puechberty J, Gatinois V. Chromoanagenesis, the mechanisms of a genomic chaos. *Semin Cell Dev Biol.* 2022 Mar;123:90–99. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.01.004. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33608210.
15. Pellestor F, Gatinois V. Chromoanagenesis: a piece of the macroevolution scenario. *Mol Cytogenet.* 2020 Jan 28;13:3. doi: 10.1186/s13039-020-0470-0. PMID: 32010222; PMCID: PMC6988253.
16. Poot M, Hochstenbach R. Prevalence and Phenotypic Impact of Robertsonian Translocations. *Mol Syndromol.* 2021 Mar;12(1):1–11. doi: 10.1159/000512676. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33776621; PMCID: PMC7983559.
17. Pristiyazhnyuk IE, Menzorov AG. Ring chromosomes: from formation to clinical potential. *Protoplasma.* 2018 Mar;255(2):439–449. doi: 10.1007/s00709-017-1165-1. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28894962.

18. Rao KP, Belogolovkin V. Marker chromosomes. *Fetal Pediatr Pathol.* 2013 Apr;32(2):97–112. doi: 10.3109/15513815.2012.681425. Epub 2012 May 15. PMID: 22587446.
19. Robson HN. Human chromosomal aberration. *Adv Biol Med Phys.* 1963;9:43–92. doi: 10.1016/b978-1-4832-3108-2.50006-7. PMID: 14149674.
20. Sundararajan K, Straight AF. Centromere Identity and the Regulation of Chromosome Segregation. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jun 2;10:914249. doi: 10.3389/fcell.2022.914249. PMID: 35721504; PMCID: PMC9203049.
21. Turnpenny PD, Ellard S., Cleaver R. *Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics*, 16th Edition. 2020. 400 p. eBook ISBN: 9780702079672.
22. Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes (Basel).* 2020 May 29;11(6):602. doi: 10.3390/genes11060602. PMID: 32485954; PMCID: PMC7349251.
23. Weckselblatt B, Hermetz KE, Rudd MK. Unbalanced translocations arise from diverse mutational mechanisms including chromothripsis. *Genome Res.* 2015 Jul;25(7):937–47. doi: 10.1101/gr.191247.115. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26070663; PMCID: PMC4484391.
24. West JD, Everett CA. Preimplantation chromosomal mosaics, chimaeras and confined placental mosaicism. *Reprod Fertil.* 2022 Apr 5;3(2): R66-R90. doi: 10.1530/RAF-21-0095. PMID: 35514539; PMCID: PMC9066951.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І СКРИНІНГ ХРОМОСОМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

2.1. Методи діагностики хромосомних захворювань

Хромосомні захворювання як нова та специфічна група нозологічних одиниць була відкрита завдяки появі цитогенетичних методів дослідження. Розвиток генетики, молекулярних та цифрових технологій індукувало створення різноманітних методів досліджень генетичного матеріалу. Кожна нова генерація методів досліджень хромосом забезпечує більш високий рівень роздільної здатності, специфічності та чутливості детекції структурних перебудов хромосом. Однак підвищення якості та ефективності методів досліджень хромосом пов'язане з технічною складністю як їх виконання, так й інтерпретації отриманих результатів. Тому, згідно з вимогами Європейської цитогенетичної асоціації, всі цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження повинні виконуватися кваліфікованими фахівцями. Для виконання цих методів дослідження потрібна поінформована згода хворого.

Основні методи діагностики хромосомних захворювань наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Методи діагностики хромосомних захворювань

Цитогенетичні методи	Молекулярно-генетичні методи
1. Проточна цитометрія. 2. Каріотипування: – класичне каріотипування; – каріотипування з диференціальним забарвленням хромосом (Q-, G-, R-, C-, T-бендінг)	1. Молекулярно-цитогенетичні методи: – методи, засновані на гібридизації: гібридизація <i>in situ</i> (FISH, CISH, GISH), порівняльна геномна гібридизація (CGH), хромосомний мікроматричний аналіз (CMA) (чип-порівняльна геномна гібридизація (aCGH); SNP-чип (SNP-array), Bead-array та ін.); – методи, що ґрунтуються на полімеразній ланцюговій реакції (QF-PCR, qPCR, MAPH, MLPA). 2. Молекулярно-генетичні методи – технології секвенування нової генерації (WES, WGS)

Примітка: **aCGH** (array comparative genomic hybridization) – матрична порівняльна геномна гібридизація; **CGH** (comparative genomic hybridization) – порівняльна геномна гібридизація; **CISH** (chromogenic *in situ* hybridization) – хромогенна гібридизація *in situ*; **CMA** (chromosomal microarray analysis) – хромосомний мікроматричний аналіз; **FISH** (fluorescence *in situ* hybridization) – флуоресцентна гібридизація *in situ*; **GISH** (genomic *in situ* hybridization) – геномна гібридизація *in situ*; **MAPH** (multiplex amplification and probe hybridization) – мультиплексна ампліфікація зондів для гібридизації; **MLPA** (multiplex ligation-dependent probe amplification) – мультиплексна залежна від лігування ампліфікація зонда; **QF-PCR** (quantitative fluorescent polymerase chain reaction) – кількісна флуоресцентна полімеразна ланцюгова реакція; **qPCR** (quantitative real-time polymerase chain reaction) – кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі; **WES** (whole-exome sequencing) – повноекзомне секвенування; **WGS** (whole-genome sequencing) – повногеномне секвенування.

2.1.1. Цитогенетичні методи дослідження

2.1.1.1. Стандартні цитогенетичні методи

Цитогенетичні методи є способами дослідження каріотипу клітини за допомогою світлового мікроскопа. Під терміном «**каріотип**» (від грец. *káryon* – ядро і *typos* – відбиток) розуміють сукупність усіх ознак хромосом ядра клітини, таких як: кількість, форма, розміри, структура (рис. 21). Вперше термін каріотип був запропонований українським генетиком Левом Миколайовичем Делоне у 1922 році.

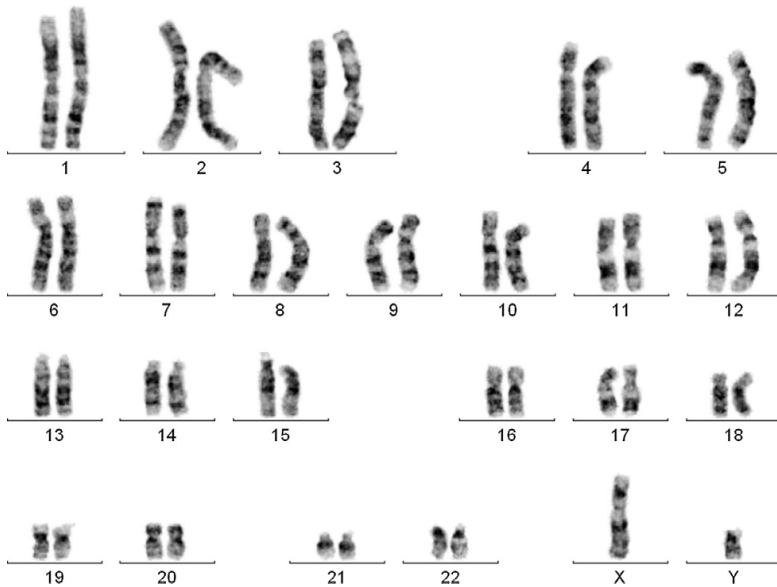


Рис. 21. Візуалізація каріотипу індивідуума з генетичною чоловічою статтю [Cytogenetic Lab Genetic Unit, All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), New Delhi, India]

Дослідження стану каріотипу (каріотипування) клітин за допомогою світлового мікроскопа є методами класичної цитогенетики, які дозволяють ідентифікувати зміну кількості хромосом та великі структурні хромосомні перебудови.

Вивчення каріотипу за допомогою світлового мікроскопа проводиться виключно у мітотичних та культивованих клітин, які перебувають у метафазі мітозу клітинного циклу. Як цільові клітини для проведення каріотипування використовують: лімфоцити, фібробласти периферичної крові, амніоцити, клітини хоріона, плаценти. Вибрані для каріотипування клітини вирощуються в культурі на спеціальному середовищі, наприклад РВ-МАХ. Перед проведенням забарвлення в клітинну культуру вводять колхіцин, який блокує утворення мітотичного веретена і зупиняє

мітоз клітин у метафазі, що дозволяє зберегти хромосоми в конденсованому стані.

Розрізняють класичне або рутинне каріотипування та каріотипування з диференціальним забарвленням хромосом (з бендингом).

2.1.1.1.1. Класичне каріотипування

Класичне каріотипування – це метод дослідження каріотипу, який дозволяє за допомогою світлового мікроскопа візуалізувати набір конденсованих хромосом на стадії метафази окремих клітин та виявляти кількісні та великі структурні аберації хромосом. Класичне каріотипування дозволяє ідентифікувати поліплоїдії, анеуплоїдії та деякі великі (розміром понад 20 мільйонів пар основ або мегабаз – 20 Mb) хромосомні перебудови. Однак забарвлення препарату азур-еозином за Романовським-Гімзе, яке використовують при рутинному каріотипуванні, через рівномірний розподіл фарби по всій поверхні хромосоми не дозволяє виявити всі типи структурних перебудов. Нині рутинне каріотипування через низьку роздільну здатність не рекомендується використовувати для діагностики хромосомних захворювань.

2.1.1.2. Каріотипування з диференціальним фарбуванням хромосом

2.1.1.2.1. Каріотипування та каріотип

В основі методів диференціального фарбування хромосом лежить застосування барвників та методів фарбування, які по-різному забарвлюють різні сегменти хромосоми. Диференціальне фарбування хромосом зумовлює утворення візерунка поперечних темних та світлих смуг по всій довжині хромосоми.

Діагностичні можливості каріотипування з диференціальним фарбуванням хромосом значно перевищують такі класичного каріотипування. Каріотипування з диференціальним фарбу-

ванням хромосом дозволяє ідентифікувати структурні аберації хромосом, розмір яких понад 3–5 Mb.

Для ідентифікації хромосом та аналізу хромосомних структур у лабораторіях цитогенетики розроблено кілька методів з диференціальним фарбуванням хромосом – Q-, G-, R-, C-бендинг.

Першим типом бендингу було диференціальне фарбування хромосом хінакріном (quinacrine – Q), в результаті якого з'являвся флуоресцентний сегментарний візерунок кожної хромосоми залежно від щільності залишків гуаніну. Цей метод диференціального фарбування хромосом дістав назву Q-бендингу. Надалі були розроблені інші методи диференціального фарбування хромосом, порівняльна характеристика яких надана в табл. 9. Приклад ідіограми, отриманої за допомогою G-бендингу, наведений на рис. 22.

Таблиця 9

Порівняльна характеристика різних типів бендингу

Тип, сфера використання	Спосіб фарбування	Субстрат фарбування	Коментар
Q-бендинг	Фарбування хінакрином	Області, багаті AT-повторами ДНК, переважно Y-хромосоми довгого плеча інших хромосом, поліморфні області центримерів на хромосомах 1 і 16	Токсичний
G-бендинг – використовується для ідентифікації хромосом ссавців	Фарбування азур-еозином за Романовським-Гімзе після часткового розщеплення хромосом трипсином	Регіони, багаті AT-повторами ДНК, гетерохроматин	Візерунок смуги хромосом подібний до зворотної розма-льовки Q-бендингу. Темні смуги G-бендингу відповідають світлим смугам Q-бендингу
R-бендинг – використовується для виявлення делеції теломер	Фарбування бромдезоксиридином і азур-еозином за Романовським-Гімзе після часткового розщеплення хромосом трипсином	Темні смуги являють собою конденсовані гетерохромати-нові AT-багаті, пізніше реплікуючі, низькотранскрипційно активні області хромосоми. Світлі смуги являють собою конденсовані еухроматинові GC-багаті рано реплікуючі, високотранскрипційно активні області	Візерунок смуги хромосом подібний до зворотної розма-льовки G-бендингу
C-бендинг – замінюється для виявлення постійних частин гетерохроматину	Різноманітні	Області, багаті GC-повторами ДНК, які переважно розташовані в термінальних еухроматинових ділянках хромосоми	–
T-бендинг – вико-ристується для виявлення делеції теломер	Фарбування азур-еозином за Романовським-Гімзе	Області, багаті AT-повторами ДНК. Зафарбовує консти-тутивний гетерохроматин, присутній навколо центример хромосоми, яким найбільше розповсюджується навколо центример хромосом людини 1, 9, 16 і дистального довгого плеча Y-хромосоми	T-смуги відповідають R-смугам
NOR-бендинг – слу-жить для виявлення порушень в області ядриккових органі-заторів	Фарбування нітратом срібла	Термостійкі регіони, багаті парами CG-повторів, які переважно розташовані на теломерах або термінальних ділянках хромосом	Результати NOR-бендингу свідчать про транскрипційну активність

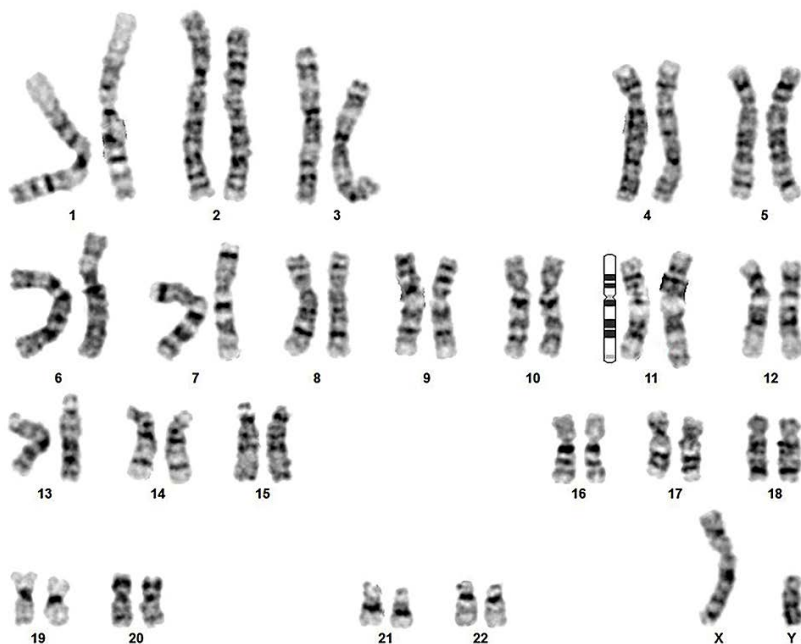


Рис. 22. Диференційне фарбування хромосом (G-бендинг)
[Vafaie F. та співавт., 2021]

Згідно з усталеною думкою при діагностиці хромосомних захворювань каріотипування слід проводити, лише застосовуючи диференціальне фарбування хромосом. Найширше використовуваним типом диференціального фарбування хромосом є G-бендинг, розроблений доктором Мариною Сібрайт (Marina Seabright) в 1971 році. Цей тип бендингу дає приблизно 300 смуг на всіх хромосомах, тому його роздільна здатність називається рівнем 300 смуг.

Враховуючи, що при диференціальному забарвленні методами G-, Q- і R-бендингу різні ділянки хромосоми забарвлюються з різною інтенсивністю, утворюючи темні або світлі смуги, кожне плече хромосоми було поділено на райони, які своєю чергою

поділені на сегменти або смуги (bands). Найчастіше сегмент хромосоми містить 5–10 Mb ДНК. Візерунок сегментування хромосоми може відрізнятися залежно від методів фарбування. Райони та сегменти нумеруються цифрами в напрямку від центромери до теломери на кожному плечі хромосоми. Наприклад, довге плече хромосоми 5 містить 3 регіони (5q1, 5q2 і 5q3), а довге плече хромосоми 6 – 2 регіони (6q1, 6q2); перший регіон довгого плеча хромосоми 5 містить 5 сегментів, а другий – 3 сегменти (рис. 23).

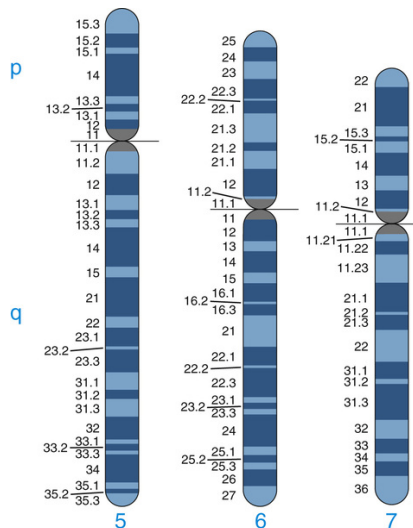


Рис. 23. Патерни G-смуг для хромосом 5, 6 і 7

[<https://basicmedicalkey.com/to-cytogenetics-and-genome-analysis/>]

Таким чином, ділянка хромосоми позначається цифро-буквеним поєднанням: перше число від 1 до 22 вказує на номер хромосоми, літера (p або q) позначає коротке або довге плече хромосоми, однозначне число, яке іде після літери, відповідає номеру регіону, наступне однозначне число – номеру сегмента.

Найчастіше номер регіону та номер сегмента читаються як двозначне число, яке іде за літерою, трактується як номер сегмента. Наприклад, 7q36 означає ділянку, яка розташована в шостому сегменті третього регіону або в 36 сегменті довгого плеча хромосоми 7. Субсегменти хромосоми позначають цифрою після крапки за номером сегмента (5p13.3).

Згідно з рекомендаціями Міжнародного постійного комітету з номенклатури цитогенетики людини (International Standing Committee on Human Cytogenetics Nomenclature), опис каріотипу пишуть зліва направо, не залишаючи прогалін, розділяючи кожен елемент комою. При описі каріотипу використовують скорочені позначення хромосом, структурних елементів та аномалій хромосом (табл. 10).

Таблиця 10

Символи, що використовуються при описі каріотипу

Символ	Хромосомна номенклатура	Приклад	Пояснення
Статеві хромосоми	X, Y	46, XX 46, XY	Генетична жіноча та чоловіча статі відповідно
p	Коротке плече	5p	Коротке плече хромосоми 5
q	Довге плече	11q	Довге плече хромосоми 11
ace	Ацентричний фрагмент		
add	Додатковий матеріал невідомого походження	46, XY, add(12)(q13)	Додатковий матеріал приєднався до сегмента 13 довгого плеча хромосоми 12
c	Конституційна аномалія		
cen	Центромера		
chi	Хилмера	chi 46, XX/46, XY	Частина клітин містить 46, XX, а частина – 46, XY, які виникли з різних зигот
chr	Хромосома		
cht	Хроматида		
s	Суплутик	15ps	Сателіти на короткому плечі хромосоми 15
del	Делеція	46, XX, del(1)(q21)	Делеція ділянки із сегмента 21 довгого плеча хромосоми 1
der	Дериват або структурно перебудована хромосома з інтактною центромерою	46, XX, der(5)(p13q13) del(5)(q31q33)	Похідна хромосома 5 з перичентричною інверсією (розрив і возз'єднання смуг 5p13 та 5q13 після повороту сегмента на 180°) та з інтерстиціальною делецією сегмента, що лежить від 5q31 до 5q33
dn	Хромосомна аномалія <i>de novo</i> , яка не була успадкованою	inv(14)(q12q31) dn	Інверсія <i>de novo</i> у довгому плечі хромосоми 14 між сегментами 12 та 31

Продовження табл. 10

Символ	Хромосомна номенклатура	Приклад	Пояснення
dic (idic)	Дичентрична хромосома	dic (X; Y)	Транслокаційна хромосома, що містить центромери як X, так і Y-хромосоми
dis	Дистальний		
d min	Парні фрагменти	46, XY,-5,-13, der(19), add(q13)?or p13,-20,+2mar,+mar del(13q21)?,+d min	
e	Обмін фрагментами		
end	Ендоредуплікація		
dup	Дуплікація	46, XY, dup(13)(q14)	Дуплікація ділянки із сегмента 14 довгого плеча хромосоми 13
fis	Розбіжність центромер	47, XY,-10,+fis(10)(p10),+fis(10)(q10)	Центромерний розрив хромосоми 10p10 (частини центромери, що лежить між її серединою і першою смугою на короткому плечі) і q10 (частини центромери, що лежить між її серединою і першою смугою на довгому плечі)
fra	Фрагільний сайт	46, X, fra(X)(q27.3)	Фрагільний сайт довгого плеча хромосоми X у сегменті 27.3
i	Ізохромосома	46, X, i(Xq)	
inv	Інверсія	46, XY, inv(6)(q21-q24)	Ізохромосома довгого плеча однієї хромосоми X
ins	Інсерція (вставка)	46, XY, ins(5)(p13q31q15) або 46, XX, ins(5;2)(p14; q22q32)	Інверсія у довгому плечі хромосоми 6 на ділянці від 6q21 до 6q24
mar	Маркерна хромосома	47, XX+ mar	Первернута вставка сегмента довгого плеча від 5q15 до 5q31 до короткого плеча хромосоми 5 в районі 5q13. У разі інсерції між двома хромосомами, хромосома-реципієнт записується першою

Продовження табл. 10

Символ	Хромосомна номенклатура	Приклад	Пояснення
mos	Мозацизм	mos46, XY/47, XXY	Жінка з додатковою маркерною невідомою хромосомою
mat	Материнське походження	47, XY+der(1) mat	Частина популяції клітин містить нормальний каріотип 46, XX, а частина – 47, XX, виникнувши з однієї зиготи
pat	Батьківське походження		Чоловік із додатковою хромосомою der(1) материнського походження
r	Кільцева хромосома	46, XX, r(21)	
t	Транслокація	46, XY, t(8;9:22)(p21; q34.1; q11.2)	Кільцева хромосома 21
ter	Термінальний регіон (тепмера) довгого або короткого плеча (pter або qter)	46, X, del (X)(pter → q21:)	Тристороння збалансована транслокація, при якій сегмент, дистальний до 8p21, транспонується на хромосому 9 у смузі 9q34.1, сегмент дистальніший за 9q34.1 транспонується на хромосому 22 у смузі 22q11.2, а сегмент дистальніше за 22q11.2 перемещен на хромосому 8 в полюсе 8p21
trp	Триплікація	46, XX, trp(1)(q31q21)	Частьова дистальна делеція хромосоми X, обмежена Xq21
upd	Однобатьківська дисомія	46, XY, upd(15) mat	Потроєння інвертованих сегментів q21 і q31 довгого плеча хромосоми 1
/	Знак для поділу між каріотипами різних клітинних ліній чи клонів	46, XX/46, XY	Дисомія хромосоми 15 материнського походження
(+)	Збільшення кількості хромосом або плеча хромосоми	47, XY,+21	Каріотип 46, XX ідентифікований в одній клітинній лінії, та каріотип 46, XY – в іншій клітинній лінії
		46, XX,5p+	Трисомія 21 (три копії хромосоми 21)

Закінчення табл. 10

Символ	Хромосомна номенклатура	Приклад	Пояснення
(-)	Зменшення кількості хромосом або плеча хромосоми	45, XX,-22 46, XX, 5p-	Збільшення короткого плеча хромосоми 5 Моносомія хромосоми 22 (одна копія хромосоми 22)
< >	Знак для визначення рівня плідності	76~102 < 4n >, XXXX	Зменшення короткого плеча хромосоми 5
[]	Знак для позначення проаналізованого числа клітин кожного клону або клітинної лінії	45, X[15]/47, XXX[20]	Вибір більш ніж одного біологічно значущого рівня плідності для опису аномалій хромосом: п, 2п, 3п і т.д.
::	Знак для позначення точок розриву та возз'єднання в структурі хромосоми	46, XY, ins(4;?)(pter → q13::?:: q13 → qter)	Каріотип 45, X ідентифікований у 15 метафазних пластинках, і каріотип 47, XXX – у 20 метафазних пластинках клітинної лінії
;	Знак для позначення двох та більше структурно аномальних хромосом	46, XY, t(8;9;22)(p21; q34.1; q11.2)	Розрив та возз'єднання (інсерція) у сегменті 13 термінальних регіонів довгого та короткого плечей хромосоми 4 та невизначеної хромосоми

2.1.1.2.2. Ідіограми або каріограми, виконані G-бендингом, та приклади їх опису

Результати каріотипування подаються згідно з положеннями Міжнародної системи цитогеномної номенклатури людини (ISCN; <https://iscn.karger.com/>).

2.1.1.2.2.1. Хромосомні хвороби, зумовлені зміною кількості хромосом

Поліплоїдія

Кратна зміна плідності в описі каріотипу відображається числом, кратним гаплоїдному набору хромосом. Так, нормальний диплоїдний хромосомний набір ($2n$, де n – це кількість хромосом гаплоїдного набору) подається як 46, XX в осіб жіночої статі та 46, XY – в осіб чоловічої статі; триплоїдний ($3n$) і тетраплоїдний ($4n$) набір – 69, XXY і 92, XXYY відповідно (рис. 24).

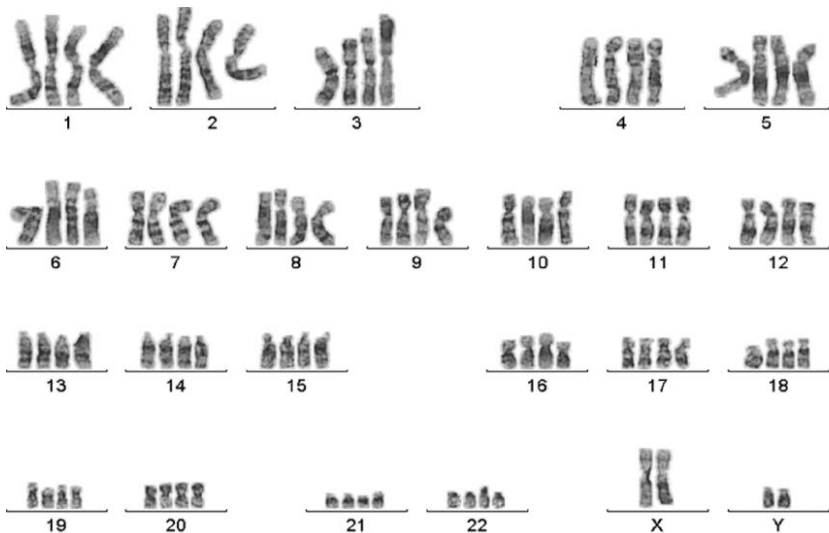


Рис. 24. Тетраплоїдія (92, XXYY) [Balkan M. та співавт., 2012]

Розшифровка 92, XXYY: 92 – тетраплоїдний набір хромосом, XXYY – клітини містять 4 статеві хромосоми – дві X-хромосоми та дві Y-хромосоми.

Анеуплоїдія

При описі каріотипів з анеуплоїдіями додаткова аутосома і втрата цілої аутосоми позначаються знаком плюс (+) або мінус (-) відповідно, які ставляться перед номером аберантної хромосоми. Наприклад, запис 47, XY,+21 свідчить про трисомію хромосоми 21 і генетичну чоловічу стать (рис. 25). Зміна кількості статевих хромосом описується перерахуванням усіх присутніх хромосом. Наприклад, 45, X характеризує моносомію хромосоми X, тобто хромосомний набір містить одну статеву хромосому – X-хромосому (рис. 26), 47, XXY – свідчить про одночасну наявність двох X-хромосом та однієї Y-хромосоми (рис. 27).



Рис. 25. Трисомія 21 (47, XY,+21) [Ніхсон Л. та співавт., 2014]

Розшифровка 47, XY,+21: 47 – не кратна кількість хромосом (анеуплоїдія), +21 – додаткова хромосома 21 (трисомія 21).

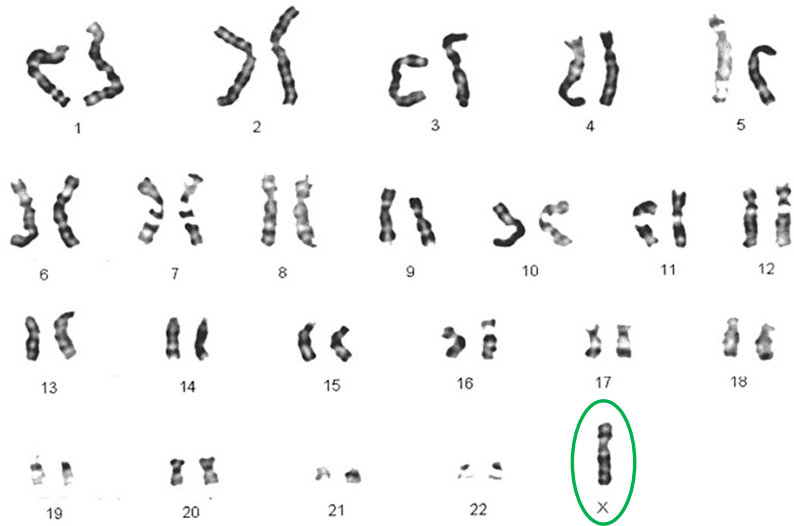


Рис. 26. Моносомія X (45, X) [Ніхсон Л. та співавт., 2021]

Розшифровка 45, X: 45 – не кратна кількість хромосом (анеуплоїдія), X – у клітинах присутня тільки одна статеві хромосома – X-хромосома (моносомія).

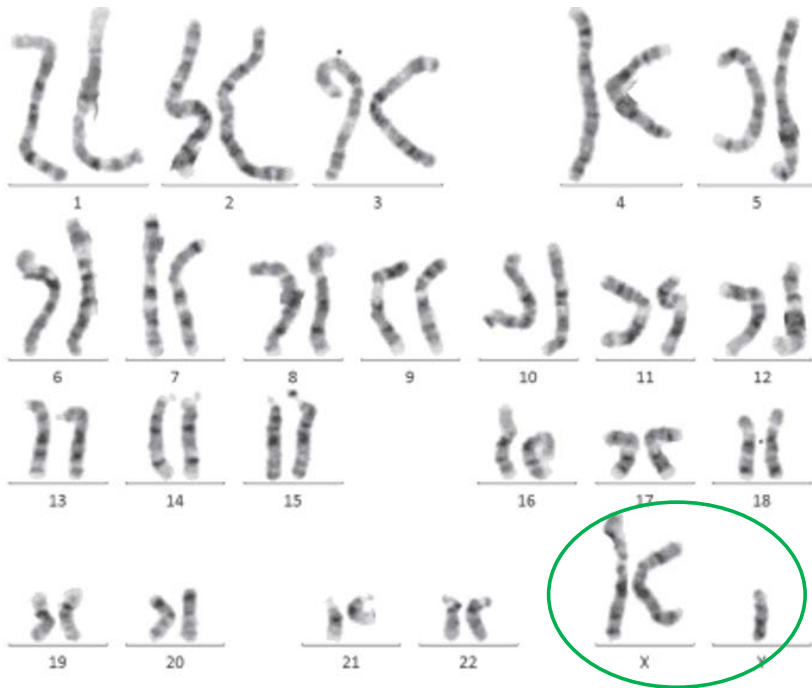


Рис. 27. Полісомія ХХУ (47, ХХУ) [Carleton O. та співавт., 2019]

Розшифровка 47, ХХУ: 47 – не кратна кількість хромосом (анеуплоїдія), ХХУ – у клітинах присутні три статеві хромосоми – дві Х-хромосоми та одна Y-хромосома (трисомія статевих хромосом).

2.1.1.2.2.2. Прості структурні перебудови хромосом

Делеція

При описі каріотипу делеції позначаються скороченням «del».

Інтерстиціальна делеція. Каріотип хворого на делецію фрагмента, розташованого між сегментами 11.2 і 21.1 довгого плеча хромосоми 10 (рис. 28) описується як 46, ХУ, del(10)(q11.2q21.1).



Рис. 28. Інтерстиціальна делеція генетичного матеріалу між смугами 11.2 та 21.1 довгого плеча хромосоми 10 [Lin CJ. та співавт, 2014]

Розшифровка 46, XY, del(10)(q11.2q21.1): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XY – генетична чоловіча стать, del – делеція, (10) – хромосома 10, q – довге плече, 11.2 та 21.1 сегменти, де відбулися розриви та втрата фрагмента, що лежить між ними.

Термінальна делеція. Каріотип хворого з делецією фрагмента, розташованого дистальніше за сегмент q35 довгого плеча хромосоми 7 (рис. 29), описується як 46, XY, del(7)(q35).



Рис. 29. Термінальна делеція довгого плеча хромосоми 7, при якій відсутній генетичний матеріал, розташований дистальніше за смугу q35 [Lin CJ. Та співавт, 2014]

Розшифровка 46, XY, del(7)(q35): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XY – генетична чоловіча стать, del – делеція, (7) – хромосома 7, q – довге плече, 35 – сегмент, де відбувся розрив і від'єднання дистального до нього фрагмента плеча хромосоми.

Дуплікація

Дуплікація позначається скороченням «dup». При позначенні локалізації дуплікації на початку запису позначається група, яка розташована ближче до центромери, щоб відобразити орієнтацію дуплікованого сегмента.

Пряма дуплікація. Каріотип у плоду жіночої статі з прямою дуплікацією між сегментами 24.2 і 26.2 довгого плеча хромосоми 15 (рис. 30) описується як 46, XX, dup(15) (q24.2q26.2).

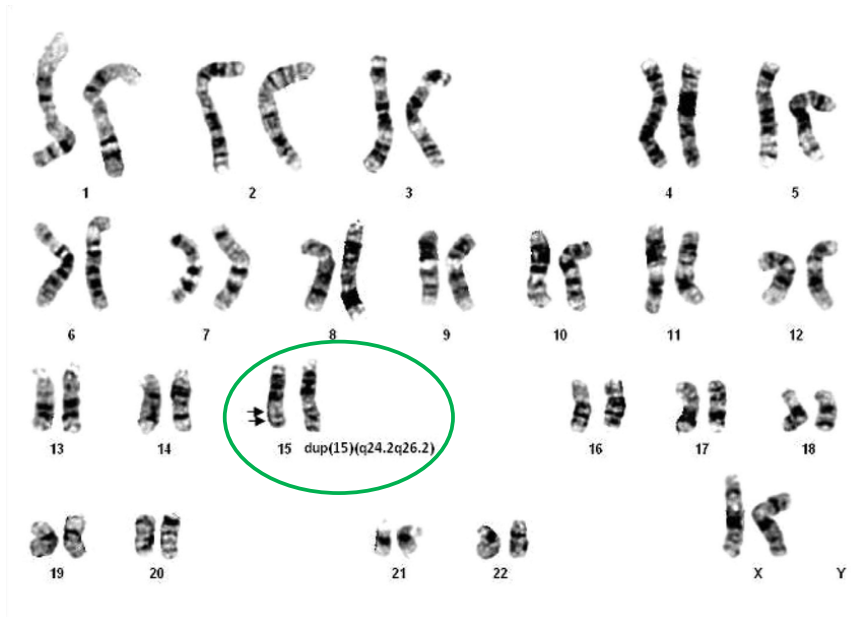


Рис. 30. Пряма дуплікація генетичного матеріалу, розташованого між сегментами 24.2 та 26.2 довгого плеча хромосоми 15 [Chen CP. та співавтор, 2017]

Розшифровка 46, XX, dup(15)(q24.2q26.2): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична жіноча стать, dup – дуплікація, (15) – хромосома 15, q – довге плече, 24.2 та 26.2 – сегменти, між якими розташований додатковий генетичний матеріал.

Інвертована дуплікація. Каріотип хворої дівчинки з інвертованою дуплікацією сегмента між смугами 24.3 та 26.1 короткого плеча хромосоми 3 записується як 46, XX, dup(3)(p26.1p24.3). Запис сегмента p26.1 перед сегментом p24.3 відображає той факт, що він розташований ближче до центросоми, ніж p24.3, тим самим засвідчивши інвертованість дуплікованої ділянки.

Розшифровка 46, XX, dup(3)(p26.1p24.3): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична жіноча стать, dup – дуплікація, (3) – хромосома 3, p – коротке плече, 26.1 та 24.3 –

сегменти, між якими розташований додатковий інвертований генетичний матеріал.

Інверсія

Для позначення інверсій використовують скорочення «inv».

Перицентрична інверсія. Каріотип (рис. 31) у плода чоловічої статі з перицентричною інверсією хромосоми 10 (з розривами короткого плеча на рівні смуги 11.2 та довгого плеча хромосоми на рівні смуги 26.3 записується як 46, XY, inv(10)(p11).

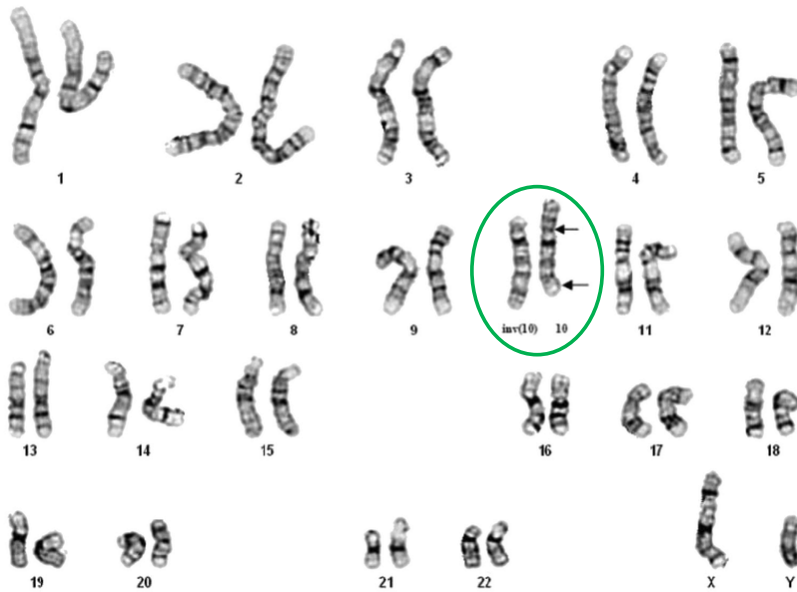


Рис. 31. Перицентрична інверсія хромосоми 10 з розривами короткого плеча лише на рівні смуги 11.2 і довгого плеча хромосоми лише на рівні смуги 26.3 [Chen CP. та співавт, 2016]

Розшифровка 46, XY, inv(10)(p11.2q26.3): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XY – генетична чоловіча стать, inv – інверсія, (10) – хромосома 10, p – коротке плече, 11.2 – сегмент, де стався розрив короткого плеча, q – довге плече, 26.3 – сегмент, де стався розрив довгого плеча, фрагмент, який був розташований між сегментами p11.2 q26.3, вирізаний разом із центросомою, переорієнтований на 180°, а потім в інвертованому стані вбудований на колишнє місце.

Парацентрична інверсія. Каріотип (рис. 32) у хворої дівчинки з парацентричною інверсією (з двома розривами довгого плеча хромосоми 1 на рівні смуг 11.1 і 24.2) записується як – 46, XX, inv(3)(q21q26.2).

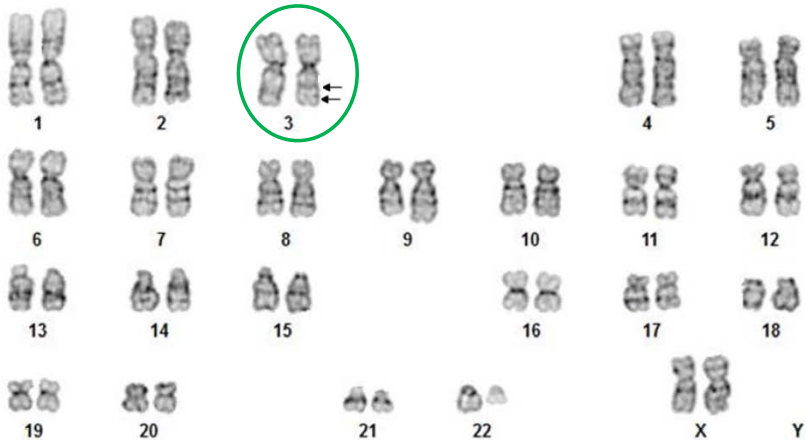


Рис. 32. Парацентрична інверсія з двома розривами довгого плеча на рівні смуг 21 та 26.2 хромосоми 3 [Theil KS, Cotta CV., 2014]

Розшифровка 46, XX, inv(3)(q21q26.2): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична жіноча стать, inv – інверсія, (3) – хромосома 3, q – довге плече, 21 і 26.2 – сегменти довгого плеча, де відбулися розриви, фрагмент між ними був вирізаний, переорієнтований на 180°, а потім в інвертованому стані вбудований на колишнє місце довгого плеча.

Кільцева хромосома

Кільцева хромосома при описі каріотипу позначається літерою «r».

Каріотип (рис. 33) у хворої дитини жіночої статі з кільцевою хромосомою, утвореною хромосомою 13, з розривами короткого плеча на смузі 13 і довгого плеча на смузі 34 записується як 46, XX, r (13)(p13q34).

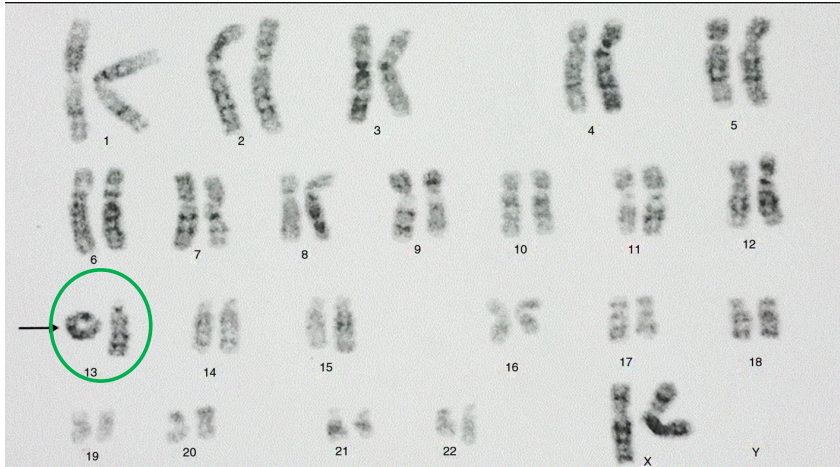


Рис. 33. Кільцева хромосома, утворена хромосомою 13 з розривами короткого плеча в смузі 13 і довгого плеча в смузі 34 [Ayala DVS. та співавт, 2016]

Розшифровка 46, XX, r(13), (p13q34):46 – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична жіноча стать, r – кільцева хромосома, (13) – хромосома 13, p – коротке плече, 13 – сегмент, де стався розрив на короткому плечі, q – довге плече, 34 – сегмент, де стався розрив на довгому плечі. Коротке плече і довге плече, з'єднавшись місцями розривів, замикають хромосому в кільце.

Ізохромосома

Ізохромосома при описі каріотипу позначається літерою «i».

Каріотип плоду жіночої статі з ізохромосомою, що складається з довгих плечей хромосоми 20 (рис. 34), записується як 46, XX, i(20)(q10).



Рис. 34. Ізохромосома, що складається з довгого плеча хромосоми 20 [Chen СР. та співавт, 2013]

Розшифровка 46, XX, $i(20)(q10):46$ – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична жіноча стать, і – ізохромосома, (20) – хромосома 20, q – довге плече, 10 – сегмент, де стався розрив на довгому плечі. Таким чином, одна ізохромосома 20 складається з двох довгих плечей.

Інсерція

При описі каріотипу для позначення інсерцій використовують скорочення «ins».

Каріотип хворого чоловічої статі з інсерцією, при якій сегмент від 21.11 до 36.2 довгого плеча хромосоми 7 інвертований і вставлений у смугу 22.1 довгого плеча хромосоми 18 (рис. 35), описується як 46, XY, $ins(22);1; q36.2q21.11$).

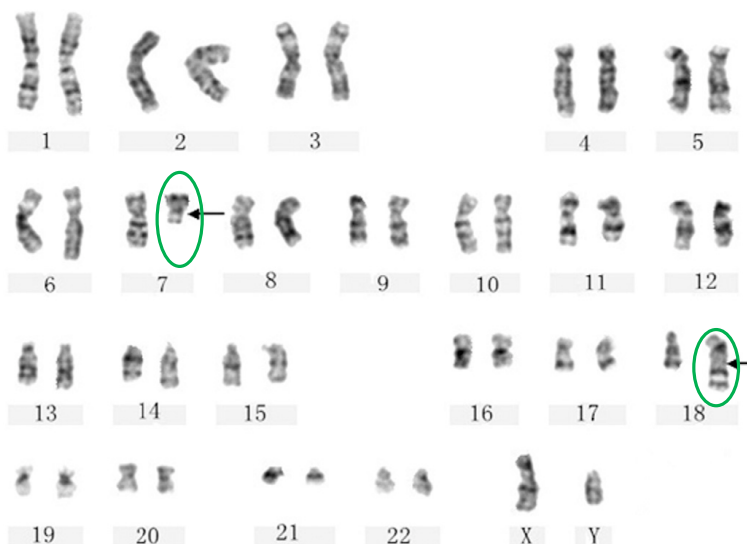


Рис. 35. Інвертована інсерція, при якій сегмент від 21.11 до 36.2 довгого плеча хромосоми 7 інвертований і вставлений в смугі 22.1 довгого плеча хромосоми 18 [Lin Li. та співавт, 2014]

Розшифровка 46, XY, ins(18;7)(q22.1; q36.2q21.11): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична чоловіча стать, ins – інсерція, (18;7) – хромосома 18 і 7, тобто в інсерції беруть участь дві хромосоми – реципієнтна хромосома 18 та донорська хромосома 7, q22.1 – сегмент, де стався розрив на довгому плечі 18; q36.2 і q21.11 – сегменти, де відбулися два розриви на довгому плечі хромосоми 7. Ділянка довгого плеча хромосоми 7, розташована між сегментами 21.11 і 36.2, була інвертована і вставлена в довге плече хромосоми 18.

Транслокація

Для позначення транслокацій використовують літеру «t».

Реципрокна транслокація. Каріотип у хворої жіночої статі з реципрокною транслокацією, яка характеризується тим, що ділянка, розташована дистальніше за сегмент 26 довгого плеча хромосоми 4, і ділянка, розташована дистальніше за сегмент 26.2 довгого плеча хромосоми 10, в результаті розривів від'єдналися від своїх хромосом і помінялися місцями (рис. 36), описується як 46, XX, t(4;10)(q26; q26.2).

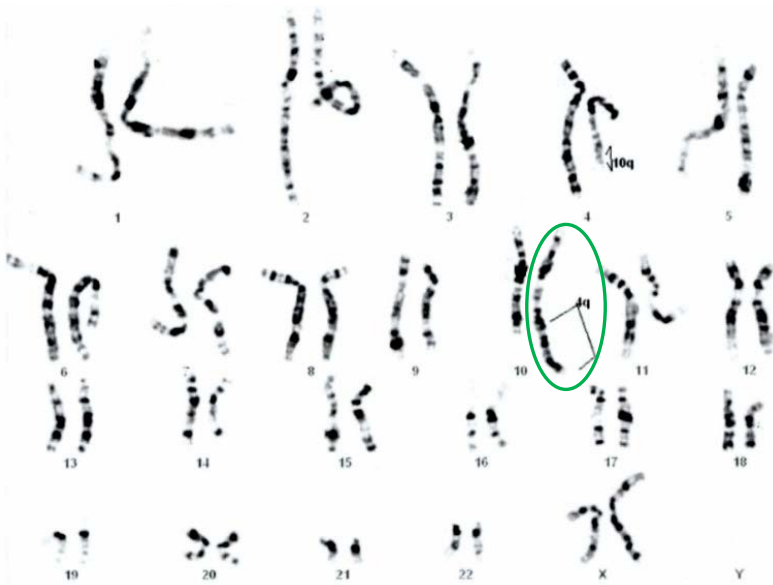


Рис. 36. Реципрокна транслокація дистальними фрагментами довгих плечей між хромосомами 4 і 10 [Popescu R. та співавт., 2021]

Розшифровка 46, XX, t(4;10)(q26; q26.2): 46 – диплоїдний набір хромосом людини; XX – генетична жіноча стать, t – транслокація, (4;10) – хромосома 4 і 10, тобто у транслокації беруть участь дві хромосоми – хромосома 4 та хромосома 10, q26 – сегмент, де стався розрив на довгому плечі хромосоми 4, q26.2 – сегменти, де відбулися два розриви на довгому плечі хромосоми 7. Ділянка довгого плеча хромосоми 4, розташована дистальніше за сегмент q26, і ділянка довгого плеча хромосоми 7, розташована дистальніше за сегмент q26.2, були від'єднані від своїх хромосом. Від'єднаний фрагмент хромосоми 4 приєднаний до довгого плеча хромосоми 7, а від'єднаний фрагмент хромосоми 7 – до хромосоми 4.

Робертсонівська транслокація. При описі робертсонівських транслокацій використовують скорочення «rob».

Запис кариотипу (рис. 37) у хворі з робертсонівською транслокацією, яка сформувала хромосому з довгих плечей хромосом 13 і 14 (розриви сталися на сегментах 10 і 10 довгих плечей обох хромосом), може бути описується як – 45, XX, rob(13;14)(q10; q10).

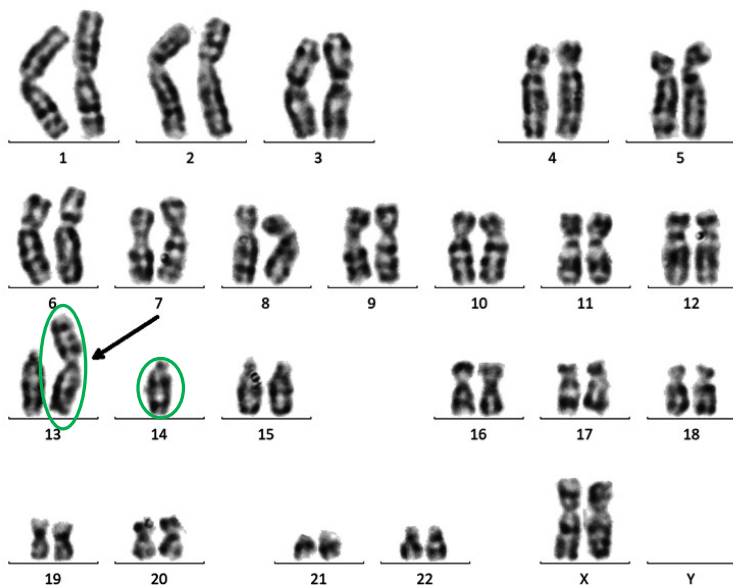


Рис. 37. Робертсонівська транслокація 13;14 [Saeed S. та співавт., 2022]

Розшифровка 45, XX, rob(13;14)(q10; q10): 45 – кількість хромосом в ядрі клітин; XX – генетична жіноча стать, rob – робертсонівська транслокація, (13;14) – хромосома 13 і 14, тобто в робертсонівській транслокації беруть участь дві хромосоми – хромосома 13 та хромосома 14, q10 – сегмент, де стався розрив на довгому плечі хромосоми 13; q10 – сегмент, де стався розрив на довгому плечі хромосоми 14. Довге плече хромосоми 14 зайняло місце короткого плеча хромосоми 13, що призвело до формування хромосоми, що складається з двох довгих плечей різних хромосом. Гетерохроматинові короткі плечі хромосом 14 і 13 були втрачені.

Мала надчисельна маркерна хромосома

Під час опису кариотипу sSMC позначаються скороченням «mar».

Кариотип плоду жіночої статі з однією sSMC (рис. 38) описується як 47, XX,+mar. Розшифровка 47, XX,+mar: 47 – кількість хромосом в ядрі клітин; XX – генетична жіноча стать, +mar – додаткова мала надчисельна маркерна хромосома.

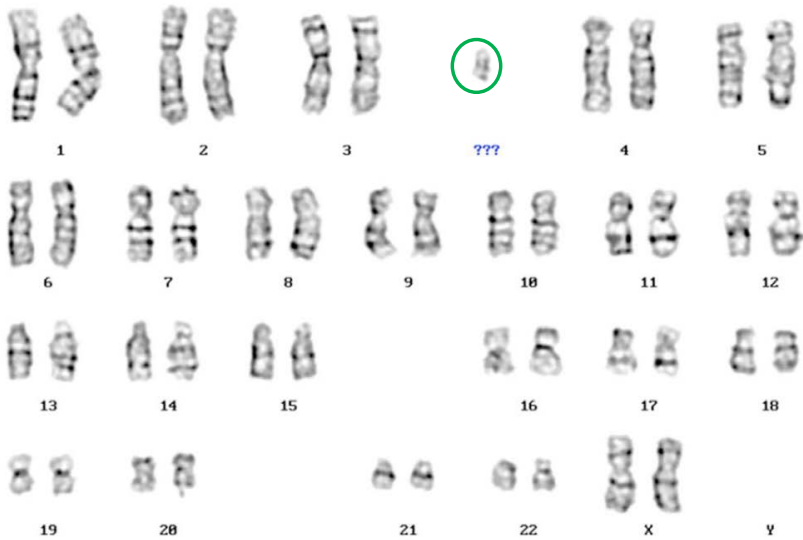


Рис. 38. Мала надчисельна маркерна хромосома [Saeed S. та співавт, 2022]

2.1.1.2.2.3. Фрагільні сайти

Для опису фрагільних сайтів використовують скорочення «fra». Наприклад, 46, XY, fra(X)(q27.3) означає наявність фрагільного сайту на сегменті 27.3 довгого плеча X-хромосоми.

2.1.1.2.2.4. Мозаїцизм

При описі каріотипу відбиваються усі виявлені хромосомні набори. Наприклад, 46, XX/47, XX,+21 позначає наявність в організмі клітин з нормальним хромосомним набором і клітин з трисомією хромосоми 21; 45, X/46, XX – поєднання клітин з нормальним хромосомним набором і клітин з моносомією X.

2.1.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Мікрodelеції, мікродуплікації, складні перебудови в субтеломерних регіонах, що викликають клінічні фенотипи, не виявляються за допомогою класичних цитогенетичних методів дослідження. Для виявлення субмікроскопічних генетичних аберацій розроблено молекулярно-генетичні методи дослідження стану генетичного матеріалу.

2.1.2.1. Молекулярно-цитогенетичні методи

Молекулярно-цитогенетичні методи дослідження (Саузерн-блотинг; методи, засновані на полімеразній ланцюговій реакції, або на гібридизації *in situ*, або на порівняльній геномній гібридизації) на сьогодні отримали гідне місце при проведенні діагностики хромосомних захворювань. Головною перевагою цих методів дослідження є високий рівень роздільної здатності сканування як всього геному, так і окремих його локусів. Молекулярно-цитогенетичні методи дають можливість ідентифікувати мікроперебудови (<5 Mb) хромосом.

2.1.2.1.1. Виділення нуклеїнових кислот

Етап виділення нуклеїнових кислот є важливим етапом пробопідготовки перед діагностичними процесами. Це зумовлено тим, що більшість методів дослідження не можуть бути виконані безпосередньо на біологічних зразках без попереднього очищення нуклеїнових кислот, а наявність біологічних забруднень різної природи (білків, антикоагулянтів тощо) може унеможливити проведення хімічних реакцій через їх інгібування. Саме тому вибір методу виділення нуклеїнових кислот повинен базуватися на вимогах, пріоритетних для конкретного виду діагностики: високий вихід нуклеїнової кислоти або висока якість / чистота, швидкість виділення, можливість автоматизації процесу, ризик кросконтaminaції тощо.

Методи виділення нуклеїнових кислот можуть бути умовно розділені за основними фізичними та біохімічними властивостями на такі класи:

- рідкофазні методи;
- твердофазні методи.

2.1.2.1.1.1. Рідкофазні методи

Класичні методи виділення ДНК зі складних біологічних зразків (кров, сеча, ліквор, тканина) включають лізис біологічного матеріалу, стадії сепарації з використанням органічних розчинників (фенолу, хлороформу, етанолу). Методи цього класу виділення ДНК ґрунтуються на властивостях нерозчинності ДНК як полярної молекули в органічних розчинниках. Найпоширенішим традиційним підходом, використовуваним раніше, була фенол-хлороформна екстракція. Перемішуванням клітинного лізату з фенолом досягається поділ розчину зразка, що лізується, на дві фази, одна з яких (верхня, водна) буде містити нуклеїнові кислоти, інша (нижня, органічна) – денатуровані білки. Однак цей метод вимагає роботи з такими високими токсичними та летючими речовинами, як фенол та хлороформ, і не може бути автоматизований.

Відомі методи, що дозволяють проведення одночасного виділення ДНК та РНК з одного біологічного зразка. Переважна більшість з них заснована на використанні потужних хаотропних агентів (гуанідину тіоціанату або хлориду, цезію трифлуороацетату) для одночасного лізису клітинних мембран та інактивації внутрішньоклітинних рибонуклеаз (РНКаз). Відділення РНК від ДНК потребує подальшої комбінації з фенольною екстракцією або преципітацією з етанолом. Такий підхід підвищує деградацію нуклеїнових кислот, збільшує втрату зразка та ризик крос-контамінації, особливо контамінації з боку присутньої у вихідному матеріалі ДНК.

2.1.2.1.1.2. Твердофазні способи

Основними принципами, на яких ґрунтуються твердофазні методи, є застосування таких процесів:

- утворення водневих зв'язків з немодифікованою гідрофільною матрицею в хаотропних умовах, наприклад з кварцом;
- іонообмін у водному розчині;
- афінність;
- механізм виключення за розміром.

Твердофазні системи, що адсорбують нуклеїнові кислоти, є частинками на основі кварцу, скляних волокон, аніонобмінних носіїв, які залучаються в хроматографічних сепараційних колонках. Описані носії використовуються з висококонцентрованими хаотропними розчинами (йодид або перхлорат натрію, гуанідину тіоціанату). Типовий метод виділення нуклеїнових кислот включає стадію лізису клітин потужним хаотропним агентом з подальшою зворотною сорбцією на носії («скляне намисто», діатомова «земля», silica, скляне «молоко»). У таких умовах зв'язування білків із матрицею не виникає. Домішки вимиваються розчином хаотропних солей, а останні – 80 % етанолом. Очищені нуклеїнові кислоти змиваються з носія буфером з низькою іонною силою.

За наявності ряду комерційних «колоночних» рішень (виробництва Qiagen, Fermentas/Thermo, Macherey-Nagel, Sigma-Aldrich та ін.) та швидкості зазначеного підходу, цей метод виділення та очищення нуклеїнових кислот у діагностичних цілях на сьогодні є найпоширенішим.

Методи виділення ДНК / РНК із застосуванням магнітної сепарації є подальшою модифікацією описаного підходу і мають ряд переваг порівняно з немагнітними. Для виділення нуклеїнових кислот використовують магнітні носії з іммобілізованими афінними лігандами або виготовлені з біополімерів, що збільшують афінність до потрібної нуклеїнової кислоти. Так, матеріалом для виготовлення носіїв можуть бути синтетичні полімери, біополімери, ніздрювате скло або неорганічні магнітні матеріали, на кшталт

окси заліза. Різновидом магнітних носіїв є суперпарамагнітні частинки, які не взаємодіють за відсутності магнітного поля, а за його зникнення не зберігають постійний магнетизм, що дозволяє досягти високого ступеня суспендування частинок. У станціях автоматизованого виділення нуклеїнових кислот використовують магнітні частинки зі скляним покриттям. Зразок проходить через ті самі стадії виділення, що й у випадку описаного вище методу виділення ДНК з сорбцією на носії. Можливими методами втрати препарату є його необоротна сорбція і численні відмивання магнітних частинок. РНК і ДНК можуть бути виділені з використанням одних і тих самих частинок, проте їх відділення може бути досягнуто знищенням РНК до етапу сепарації ДНК (РНКазою або лугами) або обробкою ДНКазою для виділення РНК. Існує модифікація виділення мРНК із клітин або валової РНК, заснована на гібридизації послідовності олігодеокситимідину стабільним поліаденільованим 3'-кінцем еукаріотичної мРНК з компліментарною послідовністю, пов'язаною з поверхнею магнітної частки безпосередньо або через біотиніловані олігонуоктїютиди.

Набори для виділення плазмідної ДНК відрізняються складом лізуючої суміші для бактеріальних клітин, засновані на використанні відмінних властивостей кільцевої плазмідної ДНК щодо хромосомної ДНК на етапах денатурації та ренатурації, а також використовують суперпарамагнітні частинки, модифіковані мультівалентним поліетиленіміном. Для зв'язування нуклеїнових вірусних кислот можуть додатково використовуватися вірусні білки або комплементарні послідовності ДНК або РНК, що підвищують селективне зв'язування цільових нуклеїнових кислот.

2.1.2.1.2. Методи, засновані на гібридизації

2.1.2.1.2.1. Саузерн-блотинг

Метод Саузерн-блотингу, винайдений британським молекулярним біологом Едвіном Саузерном (Edwin Southern) в

середині 70-х років ХХ століття, дозволяє провести детекцію певної послідовності ДНК. Ідентифікація нуклеотидної послідовності певного фрагмента ДНК проводиться за допомогою її гібридизації з відомою нуклеотидною послідовністю ДНК-зонда, міченого флуоресцентною або хімічною міткою. ДНК гібридизація ДНК-ДНК (формування дволанцюжкової ДНК з двох окремих ланцюжків ДНК) проводиться на твердій мембрані, на яку переносять попередньо розділені електрофорезом в агарозному гелі фрагменти ДНК. Цей метод застосовується для виявлення делецій і дуплікацій. Технологія проведення Саузерн-блотингу докладно викладена у рекомендаціях Southern Blot Analysis (<https://www.bioted.es/protocolos/ED-207-ENG.pdf>).

Аналогічний метод перенесення РНК на нітроцелюлозний папір з подальшою гібридизацією з ДНК-пробами зветься нозерн-блотинг. Метод вестерн-блотинг є модифікацією специфічної ідентифікації білків шляхом їх гібридизації з міченими антитілами.

2.1.2.1.2.2. Методи, засновані на гібридизації *in situ*

Молекулярно-цитогенетичний метод діагностики, в основу якого покладена гібридизація *in situ* (*in situ* hybridization – ISH), вперше був розроблений Джозефом Галлом (Joseph Gall) і Мері Лу Пардью (Mary Lou Pardue) в 1969 році для прямої ідентифікації конкретних послідовностей нуклеїнових кислот. Методи ISH дозволяють визначити кількість таргетних нуклеїнових кислот, локалізованих усередині клітин або в тканинах.

Процес виконання методів, заснованих на ISH, включає такі основні етапи: 1) підготовку цитологічного препарату; 2) денатурацію ДНК; 3) маркування ДНК-зондів або РНК-зондів; 3) гібридизацію *in situ*; 4) детекцію сигналу. Маркування зондів здійснюється різними барвниками. Найпоширенішими зондовими маркерами є флуорофори (ізотіоціанат флуоресцеїн, родамінім, техаський червоний, ціанін 3, ціанін 5 та ацетат амінометилкумарину) та нефлуоресцентні репортерні молекули (біотин, дигоксигенін, динітрофенол). Спеціалізовані зонди для послідовностей ну-

клеїнових кислот мають здатність проникати в ядро клітини, де вони гібридизуються зі своєю комплементарною нуклеїновою кислотою. Зонди можуть бути націлені на ДНК (як метафазних, так й інтерфазних хромосом) та на РНК, що дозволяє досліджувати геномні послідовності та профіль транскриптома окремих клітин. Зонди, націлені на різні хромосоми або хромосомні регіони, дозволяють ідентифікувати кількісні та якісні хромосомні аберації. Після закінчення гібридизації видаляють зонди, що не зв'язалися, промиваючи предметне скло, і препарат закріплюють фіксатором.

Нині розроблені такі методи, що базуються на ISH, як флуоресцентна (FISH), хромогенна (CISH), геномна (GISH) гібридизація *in situ*. Процедура FISH передбачає використання флуоресцентно мічених ДНК-зондів; CISH – зонди, мічені нефлуоресцентними репортерними молекулами, які ідентифікуються за допомогою світлового мікроскопа; GISH – геномні зонди, підготовлені з розщепленої та фрагментованої батьківської геномної ДНК. Протоколи методів, заснованих на ISH, розміщені за такими веб-адресами:

FISH – www.creative-bioarray.com/protocol/fluorescence-in-situ-hybridization-fish-Protocol.htm;

CISH – www.zytovision.com/downloads_support/zytodot/zytodot2c_postfixation.pdf;

GISH – www.k-state.edu/wgrc/images/pdfs/GISH.pdf.

2.1.2.1.2.2.1. Флуоресцентна гібридизація *in situ*

Флуоресцентна гібридизація *in situ* є ключовим молекулярно-цитогенетичним методом. Процедура FISH-аналізу може бути проведена як у метафазі, так і в інтерфазі клітинного циклу. Роздільна здатність FISH-аналізу набагато перевершує каріотипування та каріотипування з диференціальним фарбуванням хромосом: на хромосомну смугу FISH-аналізу припадає від 2 до 4 генів, а на хромосомну смугу G-бендингу – від 50 до 100 генів (рис. 39).

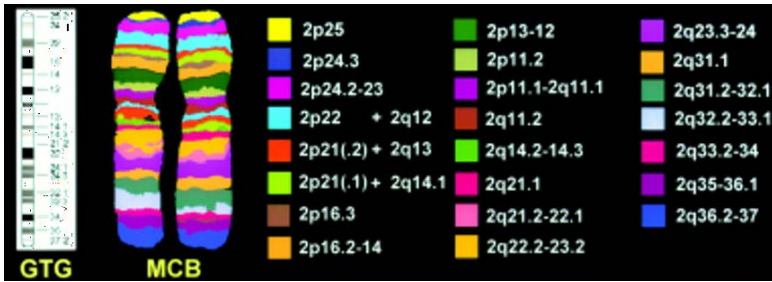


Рис. 39. FISH-бендинг хромосоми 2 [Weise A. та співавт., 2002]

Технологія FISH-аналізу дозволила значно розширити спектр генетичних порушень, що діагностуються, від хромосомних аномалій до субмікроскопічних варіантів числа копій.

Етапи FISH-аналізу наведені на рис. 40.

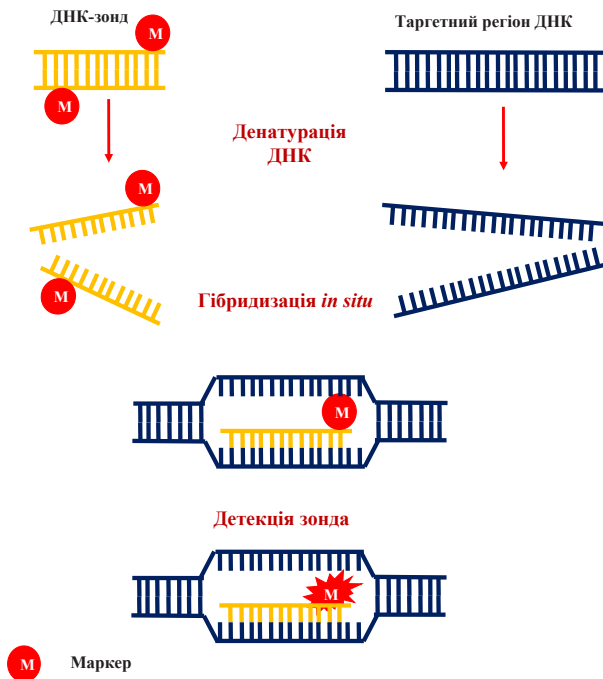


Рис. 40. Етапи FISH-аналізу

Виконуючи молекулярно-цитогенетичну діагностику методом FISH, найчастіше використовують готові комерційні зонди, орієнтовані на відомі конкретні сайти ДНК. Підбір готових зондів можна провести на сайті FISH Probes – Molecular Instruments (<https://www.molecularinstruments.com/custom-probe-design>). Однак за необхідності зонди можуть бути синтезовані за допомогою Ніс-трансляції, для здійснення якої використовується лабораторний набір Enzo's Nick Translation DNA Labeling System 2.0, і в подальшому нанести флуоресцентні мітки.

На відміну від класичного каріотипування, FISH-аналіз може проводитися як у метафазу, так і в інтерфазу мітозу клітин.

Майже жоден молекулярно-цитогенетичний метод дослідження не спроможний зрівнятися з методом FISH за швидкістю виконання аналізу. Слід зазначити, що FISH вважається методом вибору для верифікації результатів СМА.

2.1.2.1.2.2.1.1. Стандартний FISH-аналіз

Ключовим моментом під час проведення FISH-аналізу є вибір зонда залежно від діагностичного завдання. Нині існує три основні типи таргетних зондів. Одні націлені на хромосому, інші – на послідовності, що повторюються, треті – на специфічні локуси. Зонди, які фарбують цілу хромосому (whole chromosome painting – wcp), використовують для проведення спектрального каріотипування та багатобарвного FISH-аналізу. Зонди, які націлені на послідовності, що повторюються, наприклад на α - і β -сателіти, фланкуючі центромери, використовують для виявлення моносомії, трисомій та інших анеуплоїдій. Локус-специфічні зонди використовують для детекції транслокацій, інверсій та делецій. Маркування зондів для FISH забезпечується процесом нанесення флуорофорів на ДНК-зонди. При проведенні FISH можливе використання нефлуоресцентних репортерних молекул. У такому разі для візуалізації мітки використовують імунологічну систему детекції. Так, для ідентифікації зондів з дигоксигеніном препарат обробляють антидигоксигеніновими

антитілами, кон'югованими з флуорохромом. Вибір ДНК-зондів для FISH-аналізу різних постачальників можна провести на сайті Biocompare (<https://www.biocompare.com/26263-FISH-Probes/>).

Технологія метафазного FISH-аналізу полягає в гібридизації *in situ* міченого ДНК-зонда з таргетними послідовностями ДНК конденсованих хромосом і складається: з вирощування клітин у культурі, денатурації досліджуваної ДНК та ДНК-зонда, гібридизації ДНК-зонда з хромосомною ДНК таргетних клітин. Приготування зразків метафазного FISH-аналізу починається з вирощування культури таргетних клітин протягом 72 годин. Приблизно за чотири хвилини до початку безпосереднього дослідження в клітинну культуру додається колхіцин, індукуючи арешт клітин у метафазі, а потім клітини суспензують у гіпотонічному середовищі і фіксують метанолом та оцтовою кислотою. Суспензія фіксованих клітин наноситься на предметне скло та висушується. Для підвищення доступності до ДНК клітин фіксовану клітинну суспензію піддають протеолітичній обробці і в зразок додають мічені ДНК-зонди. Надалі проводять термічну денатурацію досліджуваної ДНК та кон'югованих з флуоресцеїном ДНК-зондів. Після денатурації індукують гібридизацію, створюючи сприятливе температурне середовище 37° протягом 16–48 годин. Потім змивають негібридизовані ДНК-зонди та аналізують результат за допомогою флуоресцентного мікроскопа (рис. 41).



Рис. 41. Візуалізація результату метафазного FISH-аналізу – гетерозиготна мікрodelеція (стрілки) хромосоми 1q42.1–42.3, виявлена за допомогою FISH-аналізу [Louis AG. та співавт., 2016]

Використання метафазного FISH-аналізу для діагностики найпоширеніших анеуплоїдій (трисомій 13, 18, 21 та анеуплоїдій статевих хромосом) рекомендовано Американською колегією медичної генетики та геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG). Для пренатального скринінгу цих анеуплоїдій розроблено мультиплексну панель FISH (Multiplex FISH).

Розвиток метафазного FISH-аналізу обумовив розробку таких технологій детекції хромосомних аномалій, як спектральне каріотипування (spectral karyotyping – SKY) та багатобарвна FISH (multicolor FISH – M-FISH), при проведенні яких використовують зонди FISH wcp.

Інтерфазний FISH-аналіз застосовується для дослідження пренатальних зразків, пухлин та гематологічних злоякісних новоутворень і не потребує культивування клітин. Процедура FISH проводять як на завислих клітинах, так і на заморожених або фіксованих формаліном тканинних зрізах, залитих парафіном. При підготовці цитологічного препарату для інтерфазного FISH-аналізу необхідно зафіксувати препарат, екстрагувати

ДНК-зв'язані протеїни та створити умови для збереження морфології клітин. Для екстракції ДНК-зв'язаних протеїнів після етанолової дегідратації препарат обробляють протеазою, а потім для стабілізації морфологічної структури ядра клітини фіксують 1 % розчином формальдегіду. Денатурацію зразка геномної ДНК проводять на предметному склі під впливом високої температури (70 °С). Після денатурації ДНК на предметне скло вносять гібридизаційну суміш, що містить ДНК-зонди в концентрації 20–50 мкг/мл й інкубують протягом 6–12 годин при температурі 37 °С для гібридизації їх з комплементарної ДНК. Результат гібридизації візуалізується за допомогою флуоресцентного мікроскопа (рис. 42).

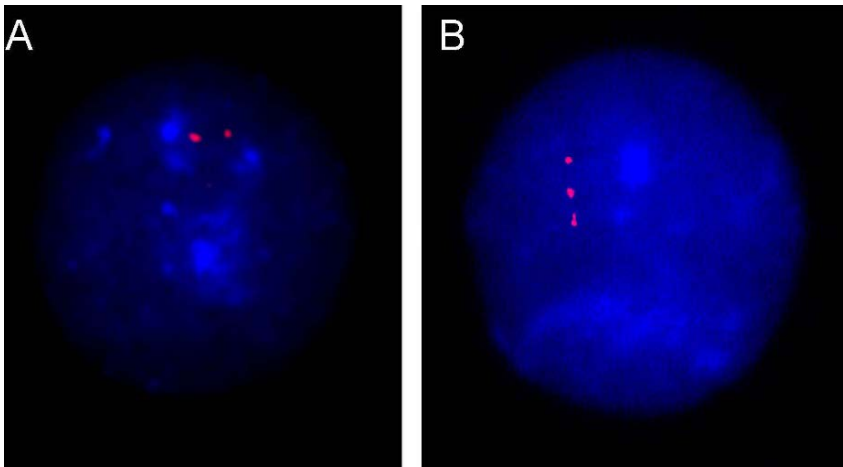


Рис. 42. Візуалізація результату інтерфазного FISH-аналізу
[Batzir NA. та співавт., 2015]

Примітка: А) нормальне диплоїдне ядро з двома сигналами для хромосоми 21; В) ядро з трьома сигналами хромосоми 21 (трисомія 21).

Основний спектр хромосомних аберацій, що ідентифікуються за допомогою FISH-аналізу, наведений у табл. 11.

Таблиця 11

Хромосомні аберації, що ідентифікуються за допомогою FISH-аналізу

Тип FISH- аналізу	Ідентифіковані хромосомні аберації
Метафазний	Малі надчисельні маркерні хромосоми. Невідомий матеріал, прикріплений до хромосоми. Перебудови хромосом. Підозра на придбання чи втрату сегмента. Мозаїцизм
Інтерфазний	Кількісні аномалії. Дуплікації. Делеції. Аномалії статевих хромосом. Мозаїцизм

Процедура інтерфазного FISH-аналізу також застосовується для швидкого тестування анеуплоїдії при проведенні пренатальної діагностики як альтернативний спосіб дослідження методами QF-PCR або MLPA. Вважають, що інтерфазний FISH є методом, що доповнює можливості метафазного FISH-аналізу.

Однак необхідно зазначити, що для багатьох, особливо для нещодавно виявлених, геномних порушень та інтерстиціальних дисбалансів не існує комерційних зондів FISH.

2.1.2.1.2.2.1.2. Багатометрова FISH

Застосування різних типів тегів дозволяє проводити спектральне каріотипування та багатобарвну FISH з одночасною детекцією кількох мішеней.

2.1.2.1.2.2.1.2.1. Спектральне каріотипування

Використання кількох зондів, помічених сумішшю різних флуоресцентних барвників, дозволяє помітити кожному хромосому своїм унікальним кольором та отримати спектральний каріотип. Спектральне каріотипування є методом специфічного кольорового маркування кожної з 24 хромосом людини (<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Spectral-Karyotype>) (рис. 43, 44).

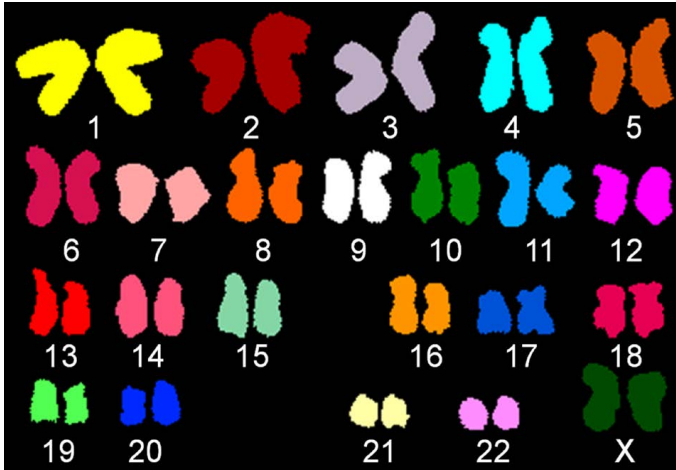


Рис. 43. Спектральний каріотип особи з генетичною жіночою статтю [Binz RL, Pathak R., 2022]

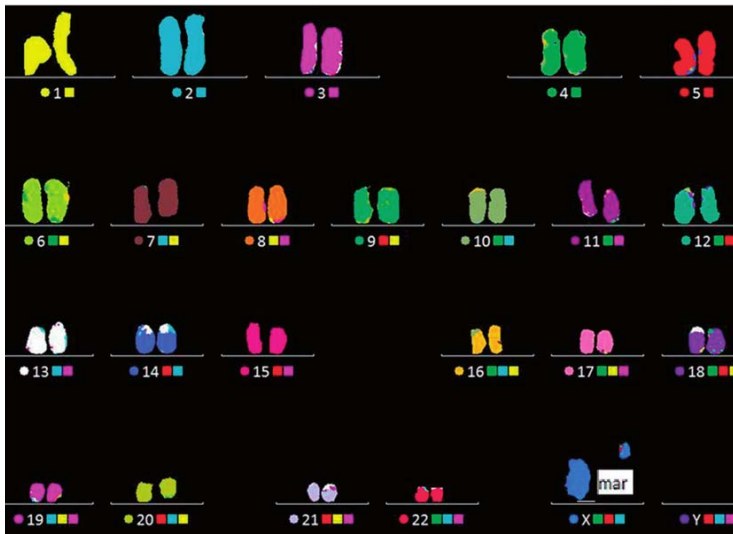


Рис. 44. Спектральний каріотип в особи з моносомією Х-хромосоми [Kalkan R. та співавт., 2016]

Примітка: Багатобарвний FISH-аналіз показує, що мала надчисельна маркерна хромосома (sSMC) походить від Х-хромосоми.

Спектральне каріотипування є надзвичайно ефективним для виявлення хромосомних аберацій, таких як інсерції та транслокації, встановлення походження sSMC. Однак інверсії та дуплікації важко піддаються ідентифікації під час використання SKY.

2.1.2.1.2.2.1.2.2. Багатобарвний FISH-аналіз

В основі технології багатобарвного FISH лежить використання комбінації різнокольорових зондів, які гібридизуються з певною ділянкою конкретної хромосоми, створюють унікальний візерунок для кожної хромосоми. Багатобарвний бендинг (multicolor banding – MCB) має високий рівень роздільної здатності. Багатобарвний FISH-аналіз дозволяє легко ідентифікувати сегментарні делеції, транслокації (рис. 45).

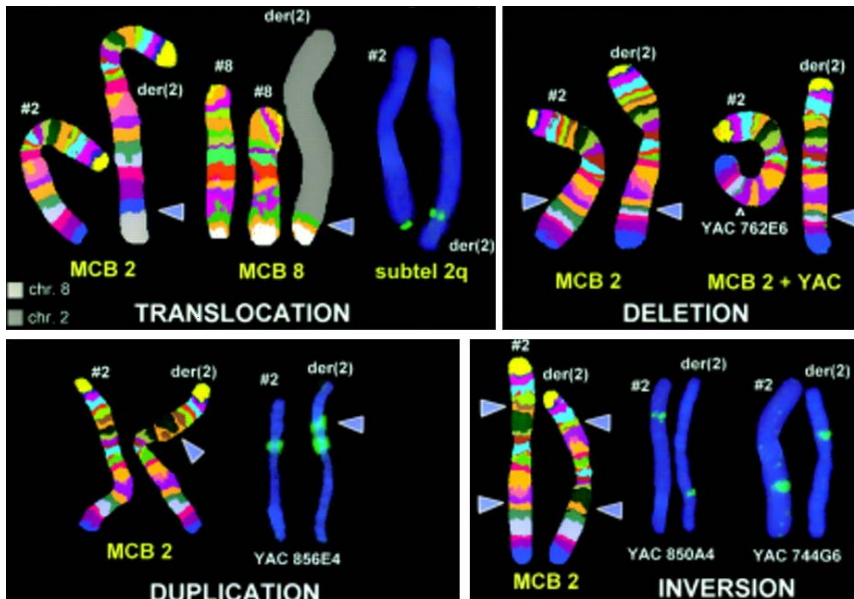


Рис. 45. Візуалізація транслокації, делеції, дуплікації та інверсії хромосоми 2 за допомогою багатобарвної FISH [Weise A. та співавт., 2002]

Більш детальну інформацію про процедуру M-FISH, вибір зондів, платформ можна отримати на сайтах 24XCyte Human Multicolor FISH Probe (<https://metasystems-probes.com/en/probes/mfish/d-0125-120-di/>) та FluoroFinder (https://fluorofinder.com/fluorescence-microscopy/?gclid=CjwKCAjw-7OIBhB8EiwAnoOEK yLaeavyK30TuedpcMHqYjccq8RQkncNXhbrxvWcOchX7RzKQL1r6PRoC7NAQAvD_BwE).

2.1.2.1.2.2.1.3. Спеціалізовані типи FISH-аналізу

Крім стандартного протоколу FISH нині розроблено різноманітні спеціалізовані типи FISH-аналізу (табл. 12).

Таблиця 12

Різні типи FISH, які застосовуються при діагностиці хромосомних захворювань

Тип FISH-аналізу	Призначення та коментарі
3-D FISH	Тривимірна FISH для аналізу просторової організації хромосом та субхромосомних областей у ядрах клітин
ACM-FISH	Багатобарвний FISH-аналіз для виявлення хромосомних аномалій у сперматозоїдах (специфічна детекція дуплікацій та делецій 1pter та 1cen, хромосомних розривів в області 1cen-1q12). Аббревіатура ACM означає одночасну гібридизацію ДНК-зондів для альфа (центромерного) класичного (1q12) сателіту та міді (1p36.3) сателіту хромосоми
armFISH is a 42-color M-FISH variant	Багатобарвний FISH-аналіз (42 кольори) для виявлення аберацій плечей хромосом людини, за винятком короткого плеча Y-хромосоми та акроцентричних хромосом
CB-FISH (Cytochalasin B – FISH)	Для детекції мікронуклеації та анеуплоїдії, мозаїчної анеуплоїдії хромосоми 21. Це гібридизація на двоядерних клітинах, де цитокінез блокований цитохалазином В (CB)
COBRA-FISH (CoMbined Binary Ratio FISH)	Багатобарвний аналіз FISH (48 кольорів) для виявлення аномалії хромосомних плечей усіх хромосом людини. Комбінаційна маркування дозволяє розрізнити регіони за співвідношенням кольорових міток
COD-FISH (Chromosome Orientation and Direction-FISH)	Для виявлення перичентричних інверсій
CO-FISH (Chromosome Orientation FISH)	Для визначення орієнтації тандемних повторів у центромерних районах хромосом

Закінчення табл. 12

Тип FISH-аналізу	Призначення та коментарі
DBD-FISH (DNA Breakage Detection FISH)	Для детекції розриву дволанцюжкових ДНК
D-FISH (Double Fusion FISH)	Для детекції транслокацій
Fiber-FISH	Для картування генів та хромосомних ділянок. Цей метод забезпечує картування хроматину або ДНК з високою роздільною здатністю
Flow-FISH	Для візуалізації та вимірювання довжини теломер. У цьому методі гібридизація <i>in situ</i> поєднана з проточною цитометрією
ML-FISH (Multilocus-FISH)	Одначасний багатолокусний FISH-аналіз для виявлення мікроделецій
Q-FISH (Quantitative-FISH)	Для виявлення повторюваного числа теломер на конкретній хромосомі

2.1.2.1.2.3. Порівняльна геномна гібридизація

2.1.2.1.2.3.1. Традиційна порівняльна геномна гібридизація

Традиційну порівняльну геномну гібридизацію (CGH), яку також називають комплексним хромосомним скринінгом, розробили Оллі- П. Калліонім (Olli- P. Kallioniem) з колегами у 1992 році. Основним принципом CGH є гібридизація *in situ* досліджуваної геномної ДНК та еталонної, стандартної або референсної ДНК, які позначені різними флуоресцентними барвниками. Змішування матеріалу досліджуваної геномної ДНК та референсної ДНК виробляють у співвідношенні 1:1. Під час проведення CGH використовують метафазні хромосоми. Досліджувана геномна ДНК традиційно маркується флуорохромом зеленого кольору (ізотіоціанатом флуоресцеїну), а нормальна еталонна ДНК – флуорохромом червоного кольору (техаським червоном). Співвідношення зеленого та червоного кольорів у гібридизованому генетичному матеріалі дозволяє за допомогою спеціальних комп'ютерних програм ідентифікувати втрату або надбання генетичного матеріалу на досліджуваній геномній

ДНК розміром понад 2 Mb. Перевага в аналізованому спектрі червоного кольору свідчить про втрату генетичного матеріалу, а зеленого – про наявність додаткового генетичного матеріалу. Жовтий колір свідчить про відповідність кількості копій регіону досліджуваної хромосоми ідентичному регіону зразка (рис. 46).

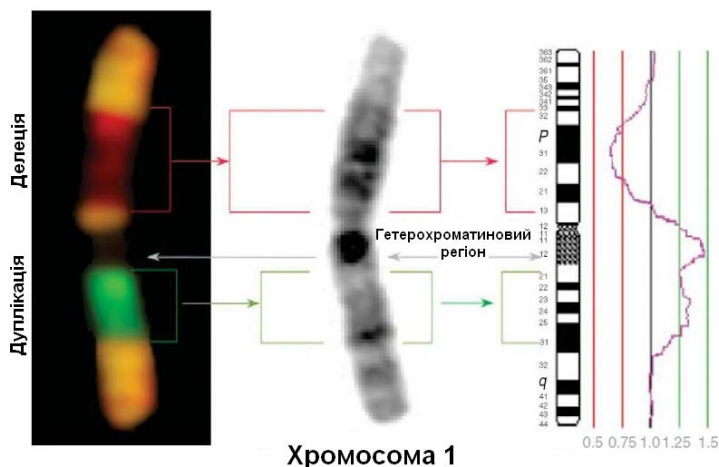


Рис. 46. CGH-картування хромосоми 1 [https://what-when-how.com/genetics/comparative-genomic-hybridizationgenetics/]

Примітка: визначається втрата генетичного матеріалу на короткому плечі хромосоми 1 (p21p31) та наявність додаткового генетичного матеріалу на довгому плечі хромосоми 1 (q21q32.1).

На відміну від інших молекулярно-цитогенетичних методів дослідження, які можуть здійснювати детекцію тільки відомих хромосомних аберацій, метод CGH дозволяє виявляти будь-які, у тому числі і нові, раніше невідомі зміни кількості копій.

Таким чином, CGH – ефективно ідентифікує будь-які макрота мікрозміни кількості копій (анеуплоїдії, делеції, дуплікації) у будь-якому локусі геному. Водночас ідентифікація збалансованих аберацій хромосом, зокрема збалансованих транслокацій, лежить за межами можливостей CGH.

2.1.2.1.2.3.2. Матрична порівняльна геномна гібридизація

Поєднання CGH і мікрочипових технологій дозволило Марку Шену (Mark Schena) та співавторам розробити у 1995 році новий метод молекулярного каріотипування – матричну порівняльну геномну гібридизацію (aCGH).

Процедура aCGH складається з таких етапів: 1) виділення ДНК; 2) маркування, денатурації та фрагментації ДНК; 3) гібридизації; 4) детекція та цифрова обробка сигналів.

На відміну від CGH, за якої мішенню є метафазні хромосоми, при проведенні aCGH використовують геномну ДНК. На першому етапі процедури aCGH проводять виділення геномної ДНК з досліджуваних та еталонних зразків. Потім виділені ДНК мітять різними флуорофорами: досліджувану ДНК позначають зеленим, референсну ДНК – червоним флуоресцентним барвником; та денатурують. Денатуровані одноланцюжкові ДНК фрагментують і змішують у співвідношенні 1:1 як фрагменти досліджуваної та еталонної одноланцюжкової ДНК. Потім суміш фрагментів ДНК наносять на слайди матриці, на яких надруковані у вигляді безлічі «плям» тисячі різних ДНК-зондів до репрезентативних послідовностей геному. Кількість зондів, що використовуються для аналізу одного зразка, залежно від платформи може змінюватись від 60 тисяч до 400 тисяч. Першими зондами для aCGH були деривати бактеріальних штучних хромосом (bacterial artificial chromosomes – BAC) або клоновані сегменти комплементарної ДНК. Нині використовують 60-членні олігонуклеотидні зонди, комплементарні до певних локусів ДНК та зонди до SNV. Масив зондів може бути як повногеномним, так і локус-специфічним (<https://cegat.com/diagnostics/diagnostic-methods/array-cgh/>).

Внаслідок взаємодії мічених фрагментів геномної ДНК та іммобілізованих на матриці ДНК-зондів відбувається їх гібридизація. Надалі негібридизовані мічені фрагменти геномної ДНК змиваються. Результат гібридизації зчитується за допомогою лазерного сканера. Цифрова обробка сигналу дозволяє оцінити

рівень співвідношення інтенсивності зеленої та червоної флуоресценції кожної таргетної послідовності ДНК.

На сьогодні існує кілька виробників мікрочипових платформ для aCGH: Agilent, Perkin Elmer, Signature Genomics, CoMbinatrix Diagnostics, BlueGnome.

Візуалізація результатів aCGH наведена на рис. 47.



Рис. 47. Подання результату aCGH (делеція розміром 130 kb довгого плеча хромосоми 21 у дитини з розщелиною піднебіння) [Szczałuba K, Demkow U., 2017]

За допомогою матричної CGH можна досліджувати і зразки, що не культивуються. Детальнішу інформацію про aCGH можна отримати на сайті Array Genomic Hybridization (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_lab_service_id/234754?db=genetests).

Основною перевагою aCGH є детекція раніше невідомих хромосомних аберацій. Матрична CGH забезпечує ідентифікацію

субмікроскопічних аберацій з роздільною здатністю всього до декількох десятків пар основ. Технологія aCGH дає можливість одночасної ідентифікації анеуплоїдій, делецій, дуплікацій будь-якого геномного локусу. Вважають, що одне дослідження aCGH еквівалентно тисячі досліджень FISH. Необхідно враховувати, що aCGH не ідентифікує інверсії та збалансовані транслокації.

2.1.2.1.2.3.3. Хромосомний мікроматричний аналіз

Хромосомний мікроматричний аналіз базується на aCGH з використанням масиву олігонуклеотидних зондів для SNV, що дозволяє проводити дослідження варіацій числа копій (copy number variation – CNV) ДНК з дуже високим рівнем роздільної здатності (5–10 Kb), у зв'язку з чим CMA також називають молекулярним каріотипуванням. Сучасні платформи CMA характеризуються найвищим діагностичним профілем.

Термін CNV позначає молекулярний феномен, який характеризується наявністю різної кількості повторів будь-якої послідовності ДНК в особин одного й того ж виду. Варіації числа копії займають приблизно 4,8–9,5 % геному. У більшості випадків CNV є звичайними структурними варіантами геному – висококопійними (ретротранспозонами та іншими мобільними елементами), малокопійними, тандемними повторами, розмір яких коливається від 50 пар нуклеотидів (base pair – bp) до декількох Mb. Значно рідше CNV представлені патогенними делеціями, дуплікаціями, інсерціями, незбалансованими транслокаціями. Таким чином, під терміном CNV розуміють будь-які зміни числа копій, своєю чергою різні повтори, делеції, дуплікації, інсерції, незбалансовані транслокації є молекулярними фенотипами CNV. Основними базами даних CNV є: база даних геномних варіантів (Database of Genomic Variants, <https://www.hsls.pitt.edu/obrc/index.php?page=URL1193306056/>), база даних DECIPHER (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/284>).

Розрізняють патогенні та доброякісні CNV. Патогенні CNV відрізняються походженням *de novo* та досить великим розміром.

Розмір більшості патогенних CNV перевищує 1 Мб. Інші критерії, які дозволяють відрізнити доброякісні від патогенних CNV, наведені в табл. 13.

Таблиця 13

Критерії відмінності доброякісних та патогенних CNV

Критерії	Доброякісні CNV	Патогенні CNV
Характеристики CNV		
Наявність подібного CNV у здорового родича	+	
Наявність подібного CNV у хворого родича		+
Зміна CNV під час передачі від батька		+
CNV повністю міститься в межах геномного дисбалансу, який характерний для здорових людей згідно з базами	+	
CNV перекриває геномний дисбаланс, який характерний для здорових людей згідно з базами даних		+
CNV, збагачений генами		+
CNV, збіднений генами	+	
Молекулярні фенотипи CNV		
CNV є делецією		+
CNV є дуплікацією, яка не несе дозозалежних генів	+	
CNV є дуплікацією, яка несе дозозалежні гени		+

За неможливості визначити доброякісність чи патогенність CNV, її класифікують як «варіант невідомого значення» (variant of unknown significance – VOUS).

Використання СМА рекомендується для ідентифікації мікроделецій, мікродуплікацій, інсерцій, незбалансованих транслокацій, одnobатьківської дисомії (наприклад, при таких як синдроми Ангельмана та Прадера-Віллі). Ідентифікація інверсій, збалансованих транслокацій чи точкових мутацій лежить за межами можливостей детекції СМА.

Експерти ACMG рекомендують СМА як перший тест діагностики основних структурних хромосомних аномалій у осіб з розумовою відсталістю, розладами аутистичного спектра та/або множинними вродженими аномаліями.

Окремим різновидом мікрочипів є технологія ChIP-on-chip, яка спочатку поєднувала імунопреципітацію хроматину та чіпові технології, забезпечуючи дослідження взаємодії ДНК і білків: транскрипційними факторами, асоційованими з реплікацією білками, гістонами, їх варіантами та модифікаціями. Вони призначені для ідентифікації функціональних елементів геному: промоторних регіонів, енхансерів, репресорних та сайленсерних елементів, послідовностей, які контролюють реплікацію ДНК тощо.

2.1.2.1.3. Методи, засновані на полімеразній ланцюговій реакції

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), розроблена лауреатом Нобелівської премії американським біохіміком Кері Бенкс Маллісом (Kary Banks Mullis) у 1983 році, є основою численних методів дослідження нуклеотидних послідовностей. Полімеразна ланцюгова реакція – це метод ампліфікації (збільшення; лат. *amplificatio*, *amplus* – повний та *facere* – робити) *in vitro* кількості копій відомих нуклеотидних послідовностей ДНК за рахунок функціонування термостійкої Taq-полімерази (*thermus aquaticus* – Taq).

Полімеразна ланцюгова реакція складається з чотирьох етапів: 1) денатурації ДНК (роз'єднання один від одного двох ланцюжків ДНК); 2) відпалу праймерів; 3) елонгації праймера; 4) детекції сигналу.

На етапі денатурації реакційну суміш піддають термічній обробці, приблизно 95 °С, яка зумовлює виникнення розривів водневих зв'язків між комплементарними парами основ двох ланцюжків досліджуваної ДНК. В результаті цієї термічної дії дволанцюжкова ДНК денатурує до двох одноланцюжкових ДНК.

Після етапу термічної денатурації для відпалу ДНК-праймерів знижують рівень температури зразка до 55 °С. Відпал специфічних ДНК-праймерів є їх приєднання до комплементарних одноланцюжкових ДНК-мішеней. Відпал відбувається згідно з правилами комплементарності нуклеотидних основ Ервіна

Чаргаффа. Для здійснення відпалу ДНК-праймерів та зондового маркування ДНК до досліджуваного матеріалу денатурованої геномної ДНК додають праймери, що ініціюють ПЛР (праймери ПЛР), та ДНК-зонди, що зв'язуються з послідовністю таргетної ДНК. Праймери приєднуються до комплементарного 3'-кінця, а ДНК-зонд – до комплементарного 5'-кінця ДНК-мішеней, таким чином фланкуючи таргетну послідовність ДНК. ДНК-зонд на своєму 5'-кінці містить флуоресцентний репортер (reporter), а на 3'-кінці – гасник (quencher) флуоресценції. ДНК-зонди мітяться як радіоактивними дезоксинуклеотидними основами, так і флуоресцентними барвниками. З флуоресцентних барвників найчастіше використовують 6-карбокси-флуоресцеїн (6-FAM) і SYBR Green I. Пристрої реєстрації флуоресценції більшості апаратів-ампліфікаторів (термоциклерів), що використовуються для проведення ПЛР, адаптовані до детекції сигналів 6-FAM.

Після відпалу для полегшення полімеризації підвищують температуру до 72 °С, що сприяє активації Taq-полімерази, яка ініціює елонгацію праймера з 3'-кінця. Приєднуючи нуклеотидні основи до послідовності праймера, Taq-полімераза будує ланцюжок ДНК, комплементарний послідовності таргетної ДНК. Внаслідок функціонування Taq-полімерази синтезується копія (амплікон) послідовності ДНК-мішені (рис. 48).

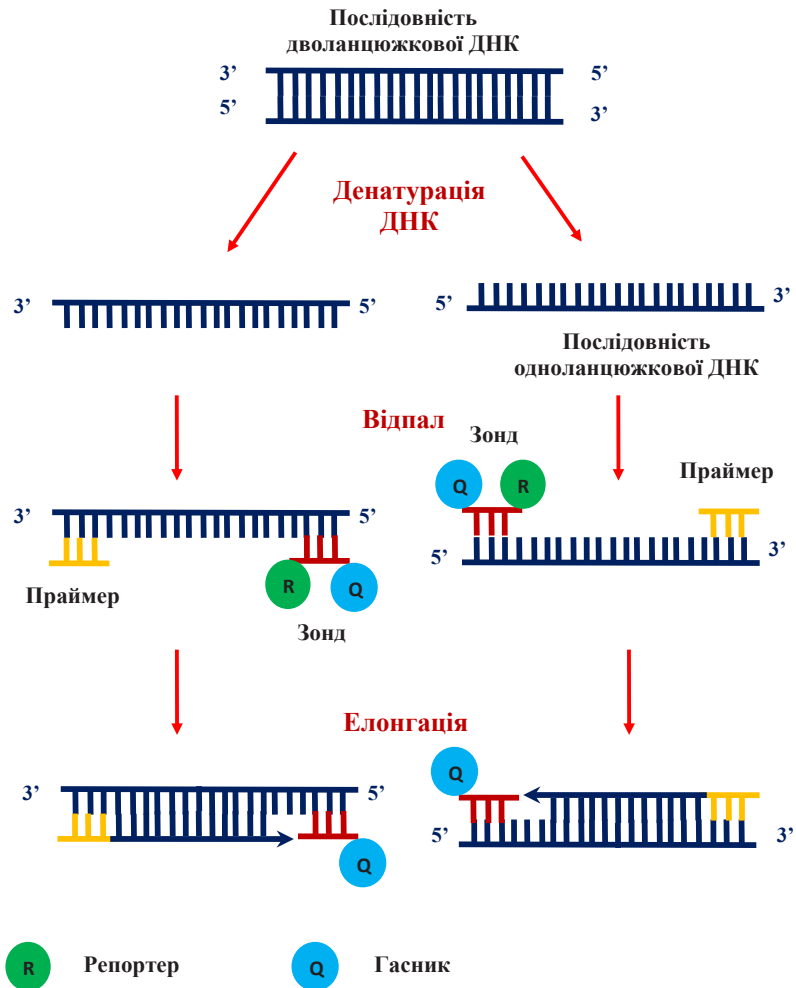


Рис. 48. Етапи полімеразної ланцюгової реакції

Багаторазове повторення циклу ампліфікації зумовлює генерацію численних специфічних ампліконів, оскільки новостворені послідовності ДНК під час попереднього циклу беруть участь в ампліфікації наступного циклу (рис. 49).

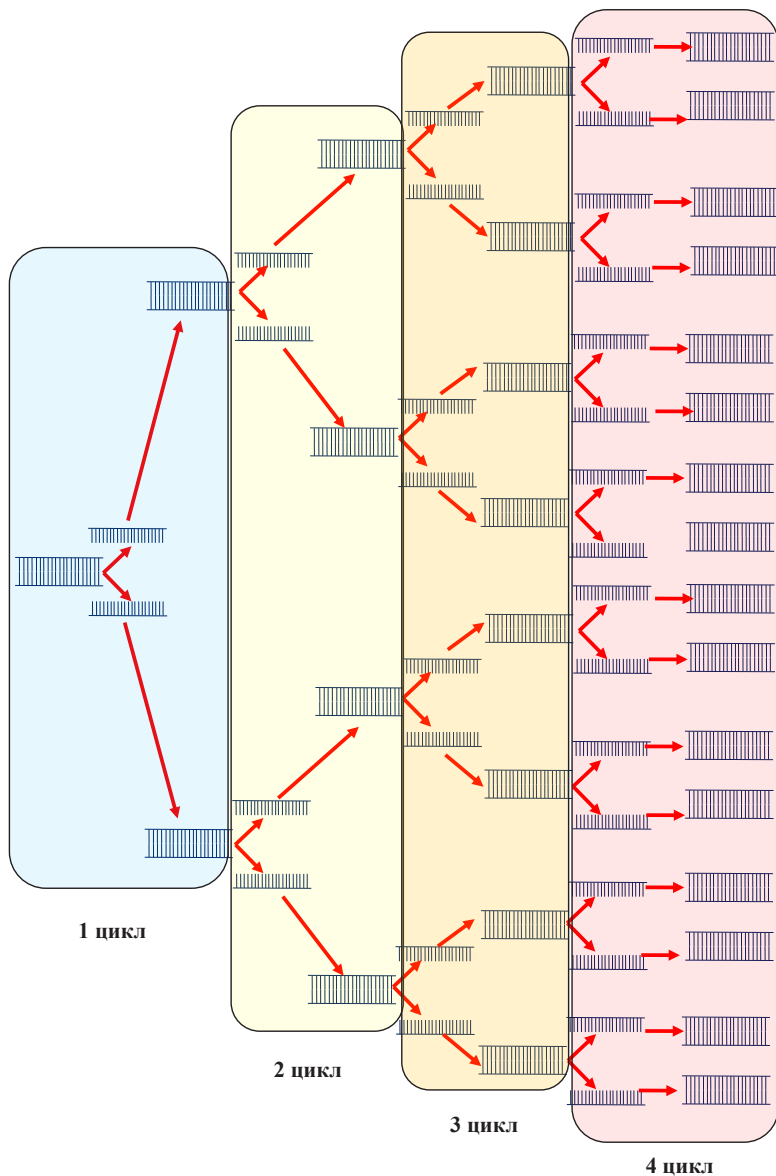


Рис. 49. Збільшення копій фрагментів послідовностей ДНК під час повторення циклів ПЛР

Якщо олігонуклеотид, який виконує роль праймера, комплементарний ділянці ланцюга, що несе мутацію, фрагмент буде ампліфікований. Якщо приклад не буде комплементарним, то гібридизація, а отже і наступна ампліфікація, не пройде. Використовуючи комбінацію праймерів для нормальної та мутантної послідовностей, можна встановити, чи є у зразку мутація та визначити її зиготність. Результат реакції може бути візуалізований з використанням гель-електрофорезу або шляхом ПЛР у режимі реального часу.

Технологія ПЛР дозволяє використовувати мічені ДНК-зонди (проби) для специфічної ідентифікації мутації. Оскільки навіть добре підібрана пара праймерів може давати вихід неспецифічного продукту, використання специфічних систем детекції є більш надійним підходом. За своєю будовою мічені зонди можуть відрізнитися конструкцією та принципом активізації сигналу, проте всі вони побудовані за одними загальними принципами: мічені проби є олігонуклеотидами, але не в змозі бути праймерами, вони гібридизуються незалежно від праймерів, є комплементарними фрагменту нуклеотидної ДНК, фланкованої з обох боків праймерами, забезпечуючи додаткову перевірку специфічності продукту ампліфікації.

Механізм їх дії пов'язаний з поділом у просторі флуорофору і гасника, що в разі гібридизації проби зумовлює появу специфічного сигналу, який фіксується ампліфікатором, що детектує (ПЛР) в режимі реального часу.

Виділяють такі види ДНК-проб:

- праймер-проби «скорпіони»;
- витісняючі проби;
- лінійні зруйновані проби (TaqMan);
- «молекулярні маячки» (beacons);
- проби, що примикають.

Найширше використовуються лінійні зруйновані проби та «молекулярні маячки». Зруйновані TaqMan-проби є олігонукле-

отидами, що мітяться флуорофором і гасителем. За відсутності мішені флуорофор та гасник наближені, що спричиняє пригнічення флуоресценції. При накопиченні ампліфікації продукту проба гібридується з ампліконом. Надалі в процесі елонгації ланцюга ДНК вона руйнується за рахунок 5'-екзонуклеазної активності ДНК-Тaq-полімерази, а флуорофор і гасник відокремлюються один від одного, спричиняючи появу сигналу, інтенсивність якого буде пропорційною накопиченню продукту.

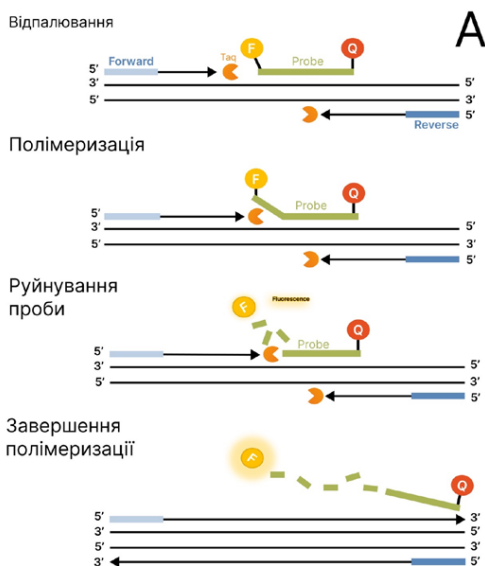


Рис. 50. Схема роботи зруйнованих лінійних проб (TaqMan)

«Молекулярні маячки» (beacons) побудовані аналогічно, проте мають короткий інвертований кінцевий повтор, за рахунок якого в розчині вони утворюють структуру типу шпильки, що призводить до контактного гасіння флуорофору гасником. При гібридизації по мішені зонд розкривається, що зумовлює роз'єднання флуорофору та гасника і появу сигналу. При використанні

цього виду проб застосування полімерази з 5'-екзонуклеазною активністю не обов'язково. Проби цього типу мають перевагу при флуоресцентній детекції результатів по кінцевій точці, проте при використанні реакції ДНК-полімерази з 5'-екзонуклеазною активністю вони будуть працювати за типом лінійних зруйнованих проб (рис. 51).

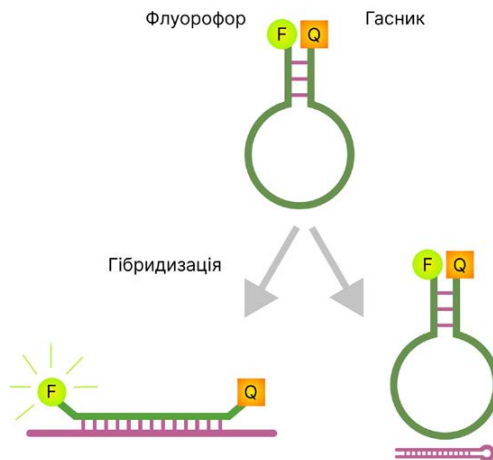


Рис. 51. Схема роботи проб – «молекулярних маячків»

Використання одночасно мічених різними флуорофорами ДНК-проб (наприклад, до нормальної та мутантної послідовностей ДНК або зондів до цільового та контрольного генів при кількісній оцінці результатів) дозволяє проводити детекцію в одній пробірці (мультиплексна ПЛР), що надійніше за об'єктивністю, валідністю та відтворюваністю результатів. В той час як введення в ПЛР-суміші додаткового пасивного референсного флуорофору (наприклад, ROX) дозволяє збалансувати та нормалізувати щодо обсягу мічений сигнал. Необроблені дані щодо пасивного референсного барвника є додатковим показником якості перебігу ПЛР та надзвичайно цінні при аналізі проблемних ситуацій, пов'язаних з порушенням ампліфікації.

Результат реакції ПЛР оцінюють за спектром флуоресценції суміші продуктів ампліфікації флуоресцентною спектрометрією. Кількість ампліконів розраховується шляхом порівняння рівня отриманого сигналу з рівнем сигналу ДНК стандарту заданої концентрації.

З різноманітністю апаратів для проведення ПЛР можна ознайомитися на сайті Pcr Machine – Gene Expression And Typing – Pcr Instrument (https://www.molarraybio.com/product/category/pcr_machine?gclid=Cj0KCQjwtaMIbD3ARIsAARoaEygUq_wZJq_8stlkGKEHS1UEvJr_-bj1ihGAdMDjbrbBAQB0mg2yi8aAsOjEALw_wcB).

До молекулярно-цитогенетичних методів, заснованих на полімеразній ланцюговій реакції, належать QF-PCR, qPCR, MAPН, MLPA. Мікрочипові технології MAPН, MLPA дозволяють одночасно кількісно досліджувати від 40 до 50 конкретних послідовностей ДНК-мішеней.

2.1.2.1.3.1. Кількісна флуоресцентна полімеразна ланцюгова реакція

При проведенні QF-PCR використовують ДНК-праймери, які націлені на послідовності повторів ДНК досліджуваної хромосоми і відзначені флуоресцентними мітками, та праймери ПЛР для ампліфікації цільових послідовностей. Ампліфікують хромосом-специфічні короткі тандемні повтори (short tandem repeats – STR) або короткі екзонні послідовності (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments – QM-PSF). Використання QF-PCR на основі STR рекомендується для ідентифікації трисомій 13, 18, 21, анеупloidії гоносом; а QF-PCR на основі QM-PSF – для виявлення хромосомних делецій, дуплікацій.

2.1.2.1.3.2. Полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі

Цитогенетичний метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (qPCR) є високочутливим способом реєстрації кількості копій ДНК-мішеней. Відмінною особливістю qPCR є те,

що при виконанні цього методу дослідження детекція рівня флуоресценції суміші, що ампліфікується, здійснюється безперервно протягом усього часу термоцикування. Метод qPCR може використовуватись: 1) для картування точок розривів; 2) визначення кількості копій генів у конкретному регіоні хромосоми та 3) вивчення рівня експресії генів. Для проведення високочутливого та швидкого кількісного аналізу кількості копій послідовностей ДНК різними біотехнологічними фірмами випускаються комерційні набори зондів для qPCR (<https://eurofinsgenomics.eu/en/dna-rna-oligonucleotides/optimised-application-oligos/qpcr-probes/>; <https://eu.idtdna.com/pages/products/qpcr-and-pcr/gene-expression/primetime-qpcr-probes>; https://www.biolegio.com/shop/categories/probes-for-qpcr?gclid=EAlaIqObChMluoaXspmdgAMVa4poCR17-QwwEAAYASAAEgLd1fD_BwE; та інші).

Детальні характеристики зондів для qPCR наведені на сайті Overview: Types of PCR Probes (<https://goldbio.com/articles/article/Overview-Types-PCR-Probes>).

2.1.2.1.3.3. Мікрочипові технології для проведення ПЛР

Мікрочипові технології дозволяють у мікрооб'ємах від піколітрів до мікролітрів одночасно проводити детекцію кількох ДНК-мішеней. Перший пристрій для проведення ПЛР на мікрочиповій платформі запропонували Ларрі Дж. Крик (Larry J Krick), Пітер Уайлдінг (Peter Wilding) з колегами у 1996 році. Нині розроблені методи цифрової ПЛР, які дозволяють здійснювати кількісне визначення генетичного матеріалу та представляти його у цифровому вигляді. На сьогодні існує кілька платформ цифрової ПЛР, наприклад: Fluidigm BioMark Real-Time PCR і Fluidigm EP1 end point PCR.

2.1.2.1.3.3.1. Мультиплексна ампліфікація зондів для гібридизації

Метод мультиплексної ампліфікації зондів для гібридизації заснований на ампліфікації зондів і дозволяє точно виявляти

втрату або надбання послідовностей ДНК, причому розмір аберантної ділянки ДНК може становити лише 150 нуклеотидних пар. При проведенні МАРН використовують зонди, спеціально розроблені для певних локусів хромосом. Метод МАРН характеризується хорошим профілем точності при виявленні мікроделецій та мікродуплікацій. Недоліком МАРН є технологічна складність методу.

2.1.2.1.3.3.2. Мультиплексна ампліфікація з лігованих зондів

Метод MLPA був розроблений у 2002 році Яном П. Схоутеном (Jan P. Schouten) для детекції CNV. Метод MLPA є різновидом мультиплексної напівкількісної ПЛР, яка заснована на лігуванні специфічних зондів на сусідні послідовності ДНК і мультиплексної ампліфікації комплементарних зондів. Основними перевагами MLPA є висока специфічність (метод дозволяє розрізнити послідовності, що відрізняються за довжиною лише на один нуклеотид) та простота використання. Технологія MLPA дозволяє одночасно кількісно визначати до 50 різних геномних мішеней за допомогою ампліфікації специфічних гібридизуючих зондів. Зонди, які застосовуються при MLPA, бувають двох типів. Зонди першого типу складаються з двох напівзондів: лівого синтетичного і правого напівзонда, що є дериватом ДНК бактеріофага M-13. Лівий синтетичний 5'-напівзонд містить дві олігонуклеотидні послідовності: гібридизуючу послідовність і послідовність GGGTTCCTAAGGGTTGGA прямого праймера для ПЛР; правий 3'-напівзонд складається з трьох олігонуклеотидних послідовностей: гібридизуючої, вставкової (stuffer) послідовності та послідовності TCTAGATTGGATCTTGCTGGCAC зворотного праймера для ПЛР. Праймери напівзондів універсальні. Послідовність stuffer, що дозволяє диференціювати під час електрофорезу довжину самого зонда, може бути і на лівому синтетичному напівзонді.

Зонди другого типу не містять послідовності stuffer і складаються виключно із синтетичних олігонуклеотидів (рис. 52).

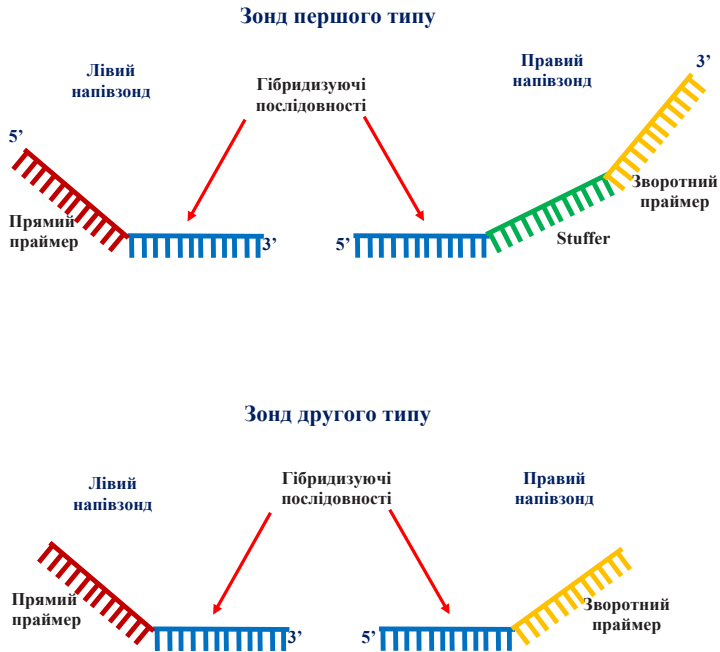


Рис. 52. Схематичне зображення будови зондів для MLPA

Напівзонди розпізнають суміжні послідовності таргетної ДНК і гібридизуються безпосередньо поруч один з одним, у зв'язку з чим після гібридизації напівзонди отримують можливість лігуватися.

Нині створені різні комерційні набори зондів для поведінки MLPA, які відрізняються спектром діагностичних завдань, що вирішуються (www.mrc-holland.com). Виробником зондів для MLPA є фірма Allelel D.

Процедура MLPA складається з чотирьох етапів: 1) денатурації та дефрагментації геномної ДНК; 2) гібридизації зонда MLPA та денатурованої ДНК (олігонуклеотиди двох напівзондів гібридизуються поруч один з одним); 3) лігування гібридизованих напівзондів за допомогою лігази та 4) ампліфікації лігованих зондів у мультиплексній ПЛР (рис. 53).

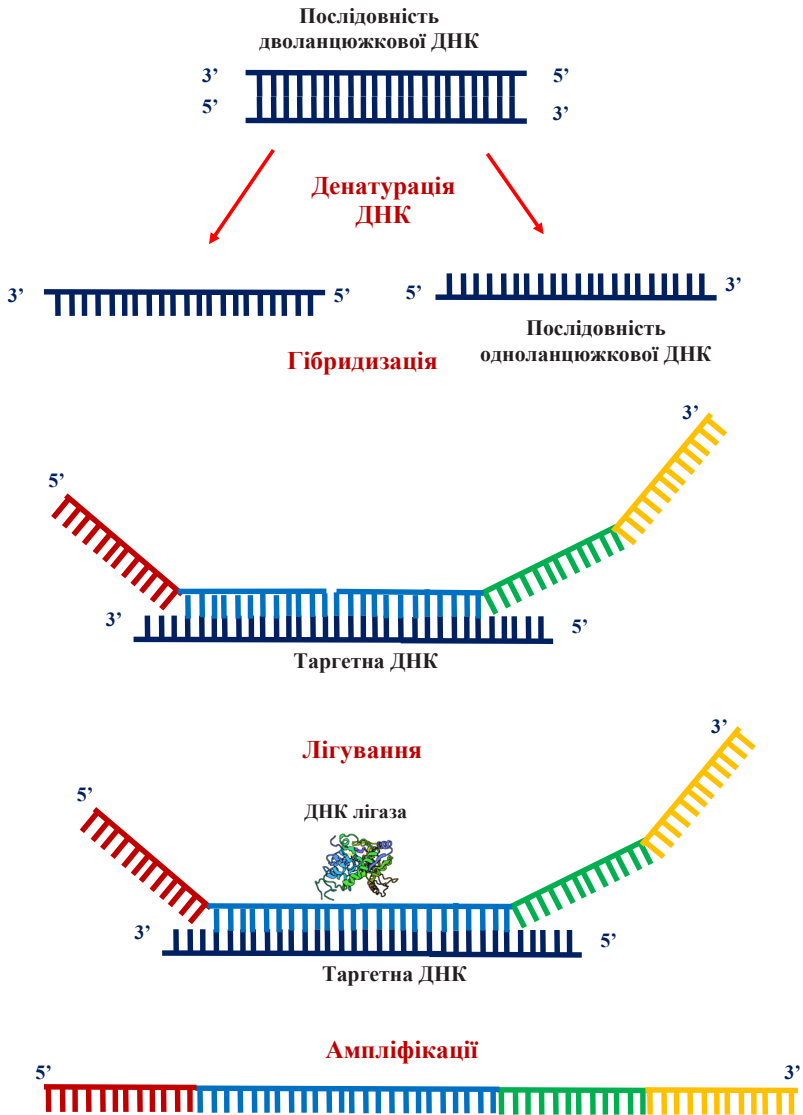


Рис. 53. Етапи мультиплексної ампліфікації з лігованих зондів

Денатурацію геномної ДНК проводять за допомогою термічної обробки зразка при температурному режимі 98 °С. До денатурованої геномної ДНК додають MLPA-напівзонди, які гібридизуються з таргетними послідовностями ДНК. Лігування гібридизованих напівзондів проводять термостабільною лігазою. Після лігування напівзондів виконується ампліфікація зонда. Необхідно наголосити, що при MLPA ампліфікується лігований зонд і не ампліфікуються таргетні послідовності геномної ДНК. Таким чином, на відміну від типової мультиплексної ПЛР для ампліфікації при MLPA не потрібно використання специфічних праймерів ПЛР для кожної таргетної послідовності. Для проведення ампліфікації використовують два праймери ПЛР, один з яких позначений флуорофором, та Taq-полімеразу. Праймери ПЛР комплементарні універсальним напівзондовим послідовностям. Зонди першого типу дозволяють одержати продукти ампліфікації, що складаються з 130–481 bp; при використанні синтетичних зондів (другого типу) одержують продукти ампліфікації, що містять 94–130 bp.

Враховуючи, що кожен зонд MLPA характеризується певним розміром, для поділу отриманих продуктів ПЛР використовують капілярний електрофорез високої роздільної здатності.

Використання можливостей MLPA при проведенні діагностики хромосомних захворювань рекомендується для ідентифікації анеуплоїдій, мікроделецій, мікродуплікацій (100 до 500 bp), sSMC, SNV та визначення статусу метилювання імпринтованих і промоторних областей. Наприклад, набір зондів SALSA MLPA Probemix P245-B1 Microdeletion Syndromes-1A дозволяє виявити 20 різних мікроделецій, що спричиняють розвиток клінічних синдромів (табл. 14).

Таблиця 14

Клінічні синдроми, зумовлені хромосомними делеціями, що ідентифікуються за допомогою зондів SALSA MLPA Probeset P245-B1 Microdeletion Syndromes-1A

Синдром	Локалізація делеції
Синдром делеції 1p36	1p36
Синдром мікрodelеції 2p16.1-p15	2p16.1-p15
Синдром мікрodelеції / мікродуплікації 2q23.1	2q23.1
Синдром Гласса	2q32-q33
Синдром мікрodelеції 3q29	3q29
Синдром мікродуплікації 3q29	3q29
Синдром Вольфа-Хіршорна	4p16.3
Синдром котячого крику	5p15
Синдром Сотоса	5q35.3
Синдром Вільямса Берена	7q11.23
Синдром Лангера-Гедіона	8q24.11-q24.13
Синдром мікрodelеції 9q22.3	9q22.3
Синдром Ді Джорджі-2	10p13-p14
Синдром Прадера-Віллі	15q11.2
Синдром Ангельмана	15q11.2
Синдром мікрodelеції Віттевеєн-Колка	15q24
Синдром Рубінштейна-Тайбі	16p13.3
Синдром Міллера-Дікера	17p13.3
Лісенцефалія-1	17p13.3
Синдром Сміта-Магеніса	17p11.2
Синдром Потоцькі-Лупські	17p11.2
Синдром мікрodelеції NF1	17p11.2
Синдром Кулена де Фріза	17q21.31
Синдром мікродуплікації 17q21.31	17q21.31
Синдром Ді Джорджі	22q11.21
Синдром мікродуплікації 22q11.2	22q11.2
Дистальний синдром делеції 22q11.2	22q11.2
Синдром Фелана-Макдерміда	22q13
Синдром Ретта	Xq28
Синдром дуплікації MECP2	Xq28

Інші панелі дозволяють виявити інші делеції, зокрема результат дослідження за допомогою зондів SALSA MLPA P070 у хворої з делецією 9p наведено на рис. 54.

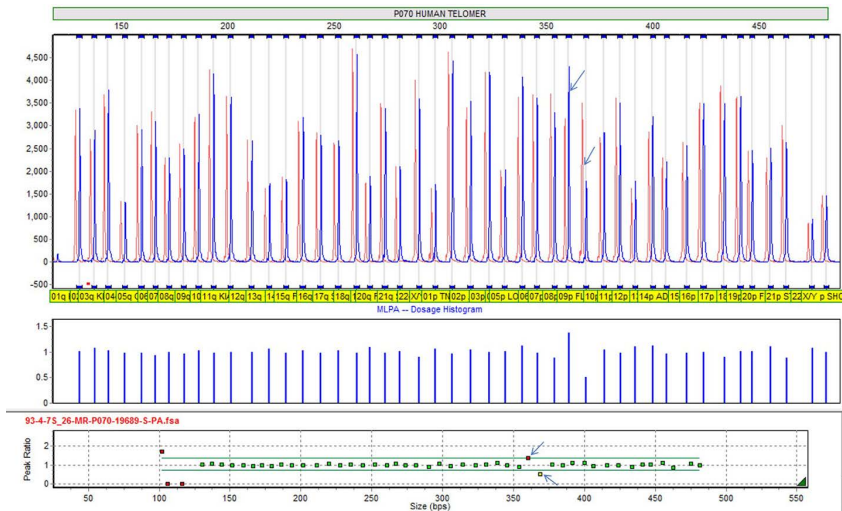


Рис. 54. Результат MLPA з використанням набору для тестування SALSA MLPA P070 у хворої з делецією 9p [Saberі M. та співавт., 2022]

На сьогодні розроблені різні цільові технології MLPA: MLPA для детекції метилювання, MLPA зі зворотною транскрипцією, цифрова MLPA, MLPA секвенування нового покоління та інші.

2.1.2.2. Секвенування наступного покоління

Секвенування наступного покоління (next-generation sequencing – NGS), в основі якого лежить масивно-паралельне секвенування, є найбільш високоефективним методом діагностики генетичних захворювань. Перші підходи до створення NGS здійснено у 2005 році. Нині розроблені різні платформи NGS, порівняльна характеристика яких наведена в табл. 15.

Таблиця 15

Порівняльна характеристика різних сучасних платформ NGS

Виробник	Довжина зчитування	Введення даних	Продуктивність (Гб/год)	Час, що витрачається на генерацію даних (години)	Ключові програми
BGI/Complete Genomics	400 SE	6 Tb	150	40	Small and large WGS, WES and TGS
GenapSys (16 chips)	150 SE	2 Gb	0,08	24	TS, SS-WGS, GEV, 16S rRNA sequencing, sRNA sequencing, TSCAS
Illumina (NovaSeq 6000)	300 PE	6 Tb	136,36	44	SS-WGS, TGS, TGEF, 16sMGS, WES, SCP, LS-WGS, CA, MS, MGP, CFS, LBA
Nanopore (PromethION)	4 Mb	14 Tb	194,44	72	SV, GS, phasing, DNA and RNA base modifications, FT, and isoform detection
PacBio (HiFi Reads)	25 Kb	66,5 Gb	2,21	30	DN sequencing, FT, identifying ASI, mutations, and EPM
Thermo Fisher Scientific Ion Torrent (Ion GeneStudio S5 Prime)	600 SE	50 Gb	4,17	12	WGS, WES, TGS

Примітка: PE (paired-end runs) – парні кінці прочитання; SE (single-end runs) – однокінцеві прочитання; Kb – кілобаза, Gb – гігабаза, Tb – терабаза.

Технологія NGS полягає в автоматичному одночасному паралельному секвенуванні мільйонів невеликих послідовностей ДНК, причому кожна послідовність ДНК секвенується кілька разів. Отримані результати секвенування обробляються за допомогою біоінформаційного аналізу. Методи NGS класифіковані на загальногеномне секвенування (*whole genome sequencing* – WGS), загальноекзомне секвенування (*whole exome sequencing* – WES), секвенування таргетних генів (*targeted gene panel* – TGP) та секвенування транскриптома (*transcriptome sequencing* – TCS).

Всеохопним методом NGS є WGS, який досліджує весь геном людини і дозволяє ідентифікувати варіанти у всіх кодуючих та некодуючих областях геному. Другим за рівнем повноти дослідження геному є WES. Загальноекзомне секвенування являє собою цілеспрямовану діагностичну технологію, яка дозволяє досліджувати виключно області, що містять білок-кодуючі гени. Секвенування таргетних генів є високо цілеспрямованим підходом NGS (табл. 16).

Таблиця 16

Порівняння методів NGS [Seleman M. і співавт., 2017]

Характеристика	Методи секвенування нового покоління	
	WGS	WES
Субстрат дослідження	Весь геном	2% геному
Вартість дослідження одного зразка (у доларах США)	\$1 200–1 600	\$600
Обсяг дослідження геному	~4,000,000	~20,000
Переваги	Дозволяє визначити нові генетичні порушення у кодуючих та некодуючих регіонах. Виявляє структурні варіанти. Найбільш однорідна глибина дослідження послідовності	Дозволяє визначити нові генетичні порушення в кодуючих регіонах. Нижча вартість
Обмеження	Дуже висока вартість дослідження. Складність аналізу великого обсягу отриманих результатів	Рестрикція за попередньо обраною групою генів. Потрібні панелі генів при виявленні нових мутацій. Неможливість виявлення структурних варіантів

За допомогою NGS можна проводити пренатальну діагностику хромосомних аберацій плода на основі аналізу фетальної позаклітинної ДНК (пкДНК), що міститься у сироватці крові матері.

Метод WGS дозволяє ідентифікувати всі типи збалансованих та незбалансованих аберацій та всі SNV, а WES – всі типи збалансованих та незбалансованих аберацій та SNV, які розташовані в області екзонів.

2.1.3. Порівняльна характеристика традиційних цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів дослідження

Порівняльна характеристика основних методів діагностики хромосомних захворювань наведена в табл. 17.

Таблиця 17

Порівняльна характеристика традиційних цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних методів дослідження

Методи дослідження	Період клітинного циклу	Масштаб аналізу	Роздільна здатність	Виявлені хромосомні аберації	Хромосомні аберації, що не виявляються
Стандартні цитогенетичні методи					
Класичне каріотипування	Метафаза	Весь геном	10–15 Mb	Кількісні та великі якісні хромосомні аберації	Перебудови менше ніж 10 Mb
Каріотипування з диференціальним забарвленням хромосом	Метафаза	Весь геном	3–5 Mb	Кількісні та великі якісні хромосомні аберації	Перебудови менше ніж 3 Mb
Молекулярно-цитогенетичні методи					
Стандартний FISH-аналіз	Метафаза	Конкретний регіон геному	1–3 Mb метазначних хромосом	Усі типи відомих збалансованих та незбалансованих аберацій	Не відомі аномалії
	Інтерфаза	Конкретний регіон геному	50 Kb інтерфазних хромосом		
Спектральне каріотипування (M-FISH, SKY)	Метафаза	Весь геном	1–2 Mb	Кількісні та великі якісні хромосомні аберації, включаючи тонкі перебудови, складні транслокації, маленькі маркери, кільцеві та подвійні хвиляні хромосоми в одному експерименті з усіма 24 хромосомами	Парацентромерні інверсії, невеликі делеції / дуплікації та критичні транслокації

Закінчення табл. 17

Методи дослідження	Період клітинного циклу	Масштаб аналізу	Роздільна здатність	Виявлені хромосомні аберації	Хромосомні аберації, що не виявляються
CGH	Мегафаза	Весь геном	2–5 Mb	Усі великі незбалансовані аберації	Збалансовані транслокації, інверсії
aCGH	ДНК	Весь геном	20–80 Kb	Усі незбалансовані аберації	Збалансовані транслокації, інверсії
CMA	ДНК		5–10 Kb	Всі типи незбалансованих аберацій та SNV	Інверсії, збалансовані транслокації або точкові мутації
MLPA	ДНК	До 40 мішеней	20–150 Kb	Усі типи збалансованих та незбалансованих аберацій	Не відомі аномалії
<i>Молекулярно-генетичні методи, NGS</i>					
WGS	ДНК	Весь геном		Усі типи збалансованих та незбалансованих аберацій та SNV	
WES	ДНК	Весь екзом		Усі типи збалансованих та незбалансованих аберацій та екзомні SNV	Низька точність виявлення делецій

Рекомендована література

1. Akintunde O, Tucker T, Carabetta VJ. The evolution of next-generation sequencing technologies. ArXiv [Preprint]. 2023 May 15: arXiv:2305.08724v1. PMID: 37292469; PMCID: PMC10246072.
2. Bashiardes S, Kousoulidou L, van Bokhoven H, Ropers HH, Chelly J, Moraine C, et al. A new chromosome x exon-specific microarray platform for screening of patients with X-linked disorders. *J Mol Diagn*. 2009 Nov;11(6):562–8. doi: 10.2353/jmoldx.2009.090086. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19779134; PMCID: PMC2765755.
3. Capalbo A, Rienzi L, Ubaldi FM. Diagnosis and clinical management of duplications and deletions. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):12–18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.002. PMID: 28040093.
4. Cui C, Shu W, Li P. Fluorescence In situ Hybridization: Cell-Based Genetic Diagnostic and Research Applications. *Front Cell Dev Biol*. 2016 Sep 5;4:89. doi: 10.3389/fcell.2016.00089. PMID: 27656642; PMCID: PMC5011256.
5. Fowler A, Mahamdallie S, Ruark E, Seal S, Ramsay E, Clarke M, et al. Accurate clinical detection of exon copy number variants in a targeted NGS panel using DECoN. *Wellcome Open Res*. 2016 Nov 25;1:20. doi: 10.12688/wellcomeopenres.10069.1. PMID: 28459104; PMCID: PMC5409526.
6. Fu X, Shi Y, Ma J, Zhang K, Wang G, Li G, et al. Advances of multiplex ligation-dependent probe amplification technology in molecular diagnostics. *Biotechniques*. 2022 Oct 30. doi: 10.2144/btn-2022-0017. Epub ahead of print. PMID: 36309987.
7. General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics Available from: https://www.e-c-a.eu/files/downloads/guidelines/e.c.a._general_guidelines_version-2.0.pdf
8. Gould Rothberg BE, Rothberg JM. Massively parallel («next-generation») DNA sequencing. *Clin Chem*. 2015 Jul;61(7):997–8. doi: 10.1373/clinchem.2014.237461. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25922443.
9. Hawkins SFC, Guest PC. Multiplex Analyses Using Real-Time Quantitative PCR. *Methods Mol Biol*. 2017;1546:125–133. doi: 10.1007/978-1-4939-6730-8_8. PMID: 27896761.

10. Houldsworth J, Chaganti RS. Comparative genomic hybridization: an overview. *Am J Pathol.* 1994 Dec;145(6):1253–60. PMID: 7992829; PMCID: PMC1887496.
11. Huber D, Voith von Voithenberg L, Kaigala G. V. Fluorescence in situ hybridization (FISH): History, limitations and what to expect from micro-scale FISH? (2018), Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mne.2018.10.006>.
12. Ishida C, Zubair M, Gupta V. Molecular Genetics Testing. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32809547.
13. Jain KK. Applications of biochips: from diagnostics to personalized medicine. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2004 May;7(3):285–9. PMID: 15216931.
14. Kousoulidou L, Sismani C, Patsalis PC. Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH) methodology as an alternative to comparative genomic hybridization (CGH). *Methods Mol Biol.* 2010;653:47–71. doi: 10.1007/978-1-60761-759-4_4. PMID: 20721737.
15. Liehr T. Cytogenetics and Molecular Cytogenetics. 2022. 382 p.
16. Liehr T. Fluorescence in Situ Hybridization (Fish) – Application Guide. 2010. 451 p.
17. Lin Y. Classical and Molecular Cytogenetics: The Principle and Application of Involved Techniques. *Highlights in Science, Engineering and Technology MMTCS* 2022 14: 239–244.
18. Massalska D, Bijok J, Zimowski JG, Jóźwiak A, Jakiel G, Roszkowski T. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)—new possibilities of prenatal diagnosis. *Ginekol Pol.* 2013 Jun;84(6):461–4. doi: 10.17772/gp/1605. PMID: 24032265.
19. Möhlendick B, Stoecklein NH. Analysis of Copy-Number Alterations in Single Cells Using Microarray-Based Comparative Genomic Hybridization (aCGH). *Curr Protoc Cell Biol.* 2014 Dec 1;65:22.19.1–23. doi: 10.1002/0471143030.cb2219s65. PMID: 25447076.
20. Patsalis PC, Kousoulidou L, Männik K, Sismani C, Zilina O, Parkel S, et al. Detection of small genomic imbalances using microarray-based multiplex amplifiable probe hybridization. *Eur J Hum Genet.* 2007 Feb;15(2):162–72. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201738. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17119536.

21. Patsalis PC, Kousoulidou L, Sismani C, Männik K, Kurg A. MAPH: from gels to microarrays. *Eur J Med Genet.* 2005 Jul-Sep;48(3):241–9. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.04.011. PMID: 16179220.
22. Rooney D.E, Czepulkowski BH. *Human Cytogenetics: A Practical Approach Volume I: Constitutional Analysis (The Practical Approach Series, 96) 2nd Edition.* 1992. 296 p.
23. Rooney DE. *Human Cytogenetics: Constitutional Analysis: a Practical Approach.* Oxford University Press, 2001. 282 p.
24. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jan;27(1):1–16. doi: 10.1038/s41431-018-0244-x. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30275486; PMCID: PMC6303289.
25. Vance GH, Khan WA. Utility of Fluorescence In Situ Hybridization in Clinical and Research Applications. *Clin Lab Med.* 2022 Dec;42(4):573–586. doi: 10.1016/j.cl.2022.09.020. PMID: 36368783.
26. Wang X. *Next-Generation Sequencing Data Analysis.* 2023. 434 p..

2.2. Скринінг та діагностика хромосомних аберацій

2.2.1. Пренатальний скринінг та діагностика хромосомних аберацій

Враховуючи, що хромосомні аберації плода є основною причиною мертвородження та народження дітей з множинними вадами розвитку, проведення скринінгу хромосомних захворювань у плода рекомендується на ранніх термінах вагітності матері для своєчасного вирішення питання про переривання вагітності. Основною метою пренатального скринінгу хромосомних аберацій є виявлення анеупloidій (трисомій 21, 18 та 13), частка яких становить приблизно 66 % у структурі хромосомних аномалій плода.

Найважливішим фактором ризику народження дитини з хромосомною аномалією є вік матері під час вагітності, тому

Ймовірність наявності синдрому Дауна у плода при вагітності матері в тридцятип'ятирічному віці становить 0,3 %, а в сорокалітньому віці – 1 %.

Згідно з рекомендаціями експертів об'єднаного комітету HGSA/RANZCOG з пренатальної діагностики та скринінгу хромосомних захворювань (Human Genetics Society of Australasia – HGSA, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – RANZCOG) і Американської колегії акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) на першому етапі пренатального скринінгу хромосомних аберацій жінкам у періоді від 11 до 13 тижнів вагітності проводяться неінвазивні дослідження, такі як ультразвукове визначення товщини комірнього простору плода та біохімічні дослідження крові (визначення рівня вмісту β -хоріонічного гонадотропіну), асоційованого з вагітністю протеїну-A плазми (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A), пкДНК плода. Підвищений вміст β hCG та низький рівень концентрації PAPP-A у сироватці крові матері асоційовані з високою ймовірністю наявності синдрому Дауна у плода.

Термін «комірний простір» (nuchal translucency – NT) вперше був запропонований англійським перинатологом Кіпросом Ніколаїдісом (Kypros Nicolaides) у 1992 році. Під NT розуміють простір між шкірою та м'якими тканинами в дорзальній ділянці шиї плода, який при ультразвуковому скануванні характеризується підвищеною прозорістю за рахунок накопичення рідини у підшкірній жировій тканині. Хромосомні захворювання плода часто супроводжуються скупченням надмірної кількості рідини у підшкірному жирі шиї, що призводить до збільшення значення товщини NT. Вимірювання товщини NT у плода рекомендують проводити в певний період вагітності матері – від 10 тижнів і трьох днів до 13 тижнів і шести днів. Значення товщини NT, що перевищує 3 мм, свідчить про високу ймовірність наявності хромосомних аберацій у плода (рис. 55). Анеуплоїдія плода у 80 % випадків супроводжується потовщенням NT.

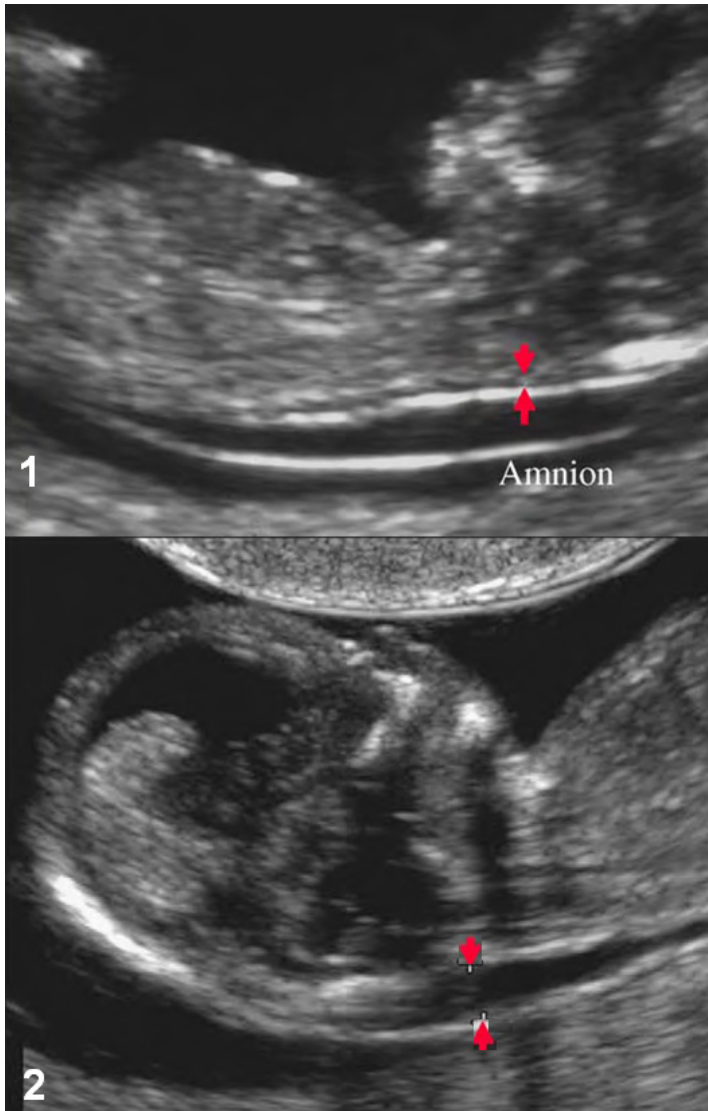


Рис. 55. Ультразвукове дослідження комірцевої зони плода [Nyberg DA. та співавт., 2006]

Примітка: 1) нормальна товщина комірцевої зони у плода 12 тижнів; 2) збільшена товщина (понад 3 мм) комірцевої зони у плода з трисомією 21.

Діагностична ефективність ультразвукового дослідження в першому триместрі вагітності може бути підвищена за рахунок оцінки стану кісток носа, кровотоку венозною протокою та потоку у правому передсерді.

Ультразвукові ознаки множинних вад розвитку у плода також свідчать про високий ризик наявності хромосомних аберацій. Приблизно 50 % великих аномалій плода може бути виявлено на 11–13 тижні вагітності матері.

Вагітним жінкам з високим ризиком народження плода з трисомією (вік матері >35 років; попередня вагітність трисомним плодом; несприятливий сімейний анамнез; біохімічні маркери, що виходять за межі референсних значень; зареєстровані аномалії плода при ультразвуковому дослідженні) рекомендується проведення дослідження фетальної кДНК у сироватці крові з метою первинного скринінгу. Водночас, відповідно до рекомендацій АСОГ, дослідження кДНК плода у сироватці крові необхідно проводити всім вагітним жінкам. Вперше наявність послідовностей ДНК плода в материнській сироватці крові виявили молекулярний біолог Денніс Юк Мінг Ло (Dennis Yuk Ming Lo) та співавтори у 1997 році. Визначення кДНК плода в материнській сироватці крові відоме як неінвазивне пренатальне тестування (non-invasive prenatal testing – NIPT) або неінвазивний пренатальний скринінг (non-invasive prenatal screening – NIPS). Позаклітинна ДНК в основному має плацентарне походження і вивільняється з апоптотичних трофобластів, а після потрапляння в материнський кровотік розщеплюється на невеликі фрагменти розміром від 150 до 200 бп. Частка фетальної кДНК у структурі фракцій кДНК, що циркулює у кровоносному руслі матері, збільшується пропорційно до гестаційного віку плода. До 10-го тижня вагітності частка кДНК плода збільшується майже до 10 %, а частка кДНК матері зменшується до 90 %. Виділена фетальна кДНК досліджується за допомогою цільового масово-паралельного секвенування (massively parallel

signature sequencing – MPSS), таргетного масово-паралельного секвенування (targeted massively parallel sequencing – TMPS) або методами NGS. Використовуючи комерційні тест-системи проводять ідентифікацію фрагментів пкДНК, які специфічні хромосомам 13, 18, 21, X, Y. На сьогодні NIPT вважають ключовим методом перинатального скринінгу трисомій 21, 18, 13. Чутливість і специфічність тесту NIPT становить 99,9 %.

Спектр скринінгових тестів, що проводяться в другому триместрі (з 15 до 20 тижня) вагітності, включає: визначення вмісту в сироватці крові матері: α -фетопротеїну (α -fetoprotein – AFP), некон'югованого естріолу (unconjugated estriol, uE3), димерного інгібіну А (dimeric inhibin A – DIA) та пкДНК. Низький рівень концентрації uE3 та високий вміст DIA у сироватці крові матері у другому триместрі вагітності асоційований з ризиком наявності синдрому Дауна у плода. Високі рівні концентрації AFP свідчать про високу ймовірність наявності у плода відкритої розщелини хребта, аненцефалії або дефектів черевної стінки (табл. 18).

Таблиця 18

Специфічність та чутливість пренатальних тестів для виявлення синдрому Дауна у плода [HGSA/RANZCOG]

Тест	Тиждень вагітності матері для проведення скринінгу	Чутливість	Специфіка	Позитивне прогностичне значення
Комбінований скринінг у першому триместрі вагітності (вік матері + NT + β hCG + PAPP-A)	11–13	85 %	95 %	7–10 %
Комбінований скринінг у другому триместрі вагітності: вік матері (вік матері + AFP+ β hCG + uE3+/- DIA)	15–20	70–75 %	93 %	2–3 %
Скринінг на основі пкДНК	> 10	99 %	99 %	45 %

Результати пренатального скринінгу, які свідчать про високий ризик існування хромосомних порушень у плода, є показанням щодо інвазивних цитогенетичних або молекулярно-генетичних досліджень у другому триместрі вагітності (табл. 19).

Таблиця 19

Клінічні показання для проведення пренатальної діагностики хромосомних захворювань [Silva M та співавт., 2019]

Показання для проведення пренатальної діагностики хромосомних захворювань
Відхилення від норми значень показників УЗД плода, що свідчать про наявність аномалій, вад розвитку чи порушення здоров'я
Високий ризик наявності хромосомних аномалій у плода за результатами перинатального неінвазивного скринінгу
Наявність хромосомних аберацій та/або мозаїцизму у матері, батька чи родичів майбутньої дитини
Попередні живонароджені або мертвонароджені діти з хромосомними аномаліями
Фетальний мозаїцизм, виявлений при пренатальному дослідженні
Моногенні захворювання у родичів

Дослідження генетичного матеріалу може бути проведене в амніоцитах, клітинах ворсин хоріона, лімфоцитах пуповинної крові плода, які отримують в результаті амніоцентезу, біопсії ворсин хоріона та кордоцентезу відповідно. Як правило, амніоцентез виконується в період між 16-м та 28-м тижнями; біопсія хоріона – між 10-м та 12-м тижнями; кордоцентез може бути проведений від 16-го до 37-го тижнів вагітності. Необхідно пам'ятати, що проведення амніоцентезу та біопсії хоріона пов'язане з ризиком переривання вагітності (від 0,5 до 1 %). Ступінь діагностичної точності цитологічного дослідження каріотипу амніоцитів чи клітин ворсин хоріона становить 99 %. Зважаючи на високий рівень чутливості та хороший профіль безпеки, каріотипування амніоцитів вважається «золотим стандартом» діагностики хромосомних захворювань плода. Однак необхідно враховувати, що у випадках мозаїцизму чутливість каріотипування клітин хоріона майже у 10 разів вища, ніж така каріотипування амніоцитів.

Експерти ACMG вважають, що методом вибору пренатальної діагностики хромосомних порушень у плодів є СМА.

2.2.2. Постнатальний скринінг та діагностика хромосомних аберацій

Відбір аномальних фенотипів на підставі дисморфічних ознак, порушень фізичного, психомоторного, розумового розвитку є клінічним скринінгом хворих з хромосомними захворюваннями. Більшість хромосомних і генетичних захворювань супроводжується проявом черепно-лицьових дисморфій, які можуть нести нозоспецифічні особливості. Для полегшення діагностичного процесу в Атласі пороків розвитку людини NHGRI (Atlas of Human Malformations in Diverse Populations; <https://research.nhgri.nih.gov/atlas/>) наведені фотографії хворих з характерними фенотиповими ознаками для різних спадкових захворювань. Однак розпізнавання численних фенокопій значної кількості генетичних захворювань становить неймовірно складне клінічне завдання,

особливо у випадках патології, що рідко зустрічається. Для подолання складності візуальної діагностики, використовуючи різні технології розпізнавання осіб та можливості штучного інтелекту, розроблено моделі розпізнавання осіб, хворих на генетичні хвороби. Діагностичні моделі, засновані на розпізнаванні осіб, мають досить високий (88 %) рівень точності.

Основними показаннями для проведення діагностичних заходів, спрямованих на детекцію хромосомних аберацій, є множинні аномалії та вади розвитку, специфічні поєднання аномалій, черепно-лицьових дисморфій, порушення розвитку довжини тіла, статевого дозрівання, затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, розлади аутистичного спектра, інші. Необхідно зазначити, що будь-яка підозра лікаря про можливість наявності хромосомного захворювання у хворого є свідченням щодо цитогенетичного дослідження. Для проведення діагностичних заходів у дитини необхідно отримати поінформовану згоду батьків, а у дітей старших за дванадцятирічний вік безпосередньо також їх згоду.

Експерти Європейської цитогенетичної асоціації розробили показання щодо цитогенетичних досліджень (табл. 20).

Таблиця 20

Клінічні показання для проведення постнатальної діагностики хромосомних захворювань [Silva M та співавт., 2019]

Показання для проведення постнатальної діагностики хромосомних захворювань
Дисморфічний фенотип пацієнта
Наявність множинних вроджених аномалій і пороків розвитку
Розумова відсталість, затримка психомоторного розвитку у хворого та родичів
Клінічно значуща девіація довжини тіла (низькорослість, нанізм або високорослість, гігантизм)
Неоднозначно сформовані зовнішні статеві органи
Первинна або вторинна аменорея чи передчасна недостатність яєчників в осіб жіночої статі
Азооспермія чи виражена олігоспермія в осіб чоловічої статі
Безпліддя неясної етіології

Закінчення табл. 20

Показання для проведення постнатальної діагностики хромосомних захворювань
Три та більше викиднів в анамнезі
Носійство рецесивного захворювання, зчепленого з X-хромосомою, у жінки
Рефрактерна епілепсія (для виключення мозаїцизму)
Наявність хромосомних аберацій, мозаїцизму у родичів

Вибір цитогенетичних чи молекулярно-генетичних досліджень під час проведення постнатальної діагностики хромосомних захворювань багато в чому залежить від клінічної ситуації.

При типових проявах поширених і відомих хромосомних захворювань для діагностики хромосомної аберації рекомендується використовувати як перший метод дослідження СМА, надалі, за відсутності діагностичного результату, проводять каріотипування з диференціальним забарвленням, FISH, MLPA. Каріотипування з диференціальним забарвленням дозволяє ідентифікувати зміни кількості хромосом і великі хромосомні перебудови, розміри яких перевищують 5 Mb. Мікроперебудови виявляються молекулярно-цитогенетичними методами дослідження, а ще дрібніші генетичні порушення, зокрема ті, чиї розміри не перевищують розмірів одного гена, ідентифікують за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження (SGS, WES, WGS). У випадках атипичного фенотипу хворого, який не асоціюється з раніше описаними хромосомними абераціями, діагностичним методом вибору вважається aCGH. Однак необхідно враховувати, що aCGH не має можливості виявляти збалансовані транслокації.

При виборі діагностичних методів генетичного дослідження Кшиштоф Щалуба (Krzysztof Szczałuba) та Урсула Демкова (Urszula Demkow) рекомендують використовувати синдромальний підхід (рис. 56, 57).

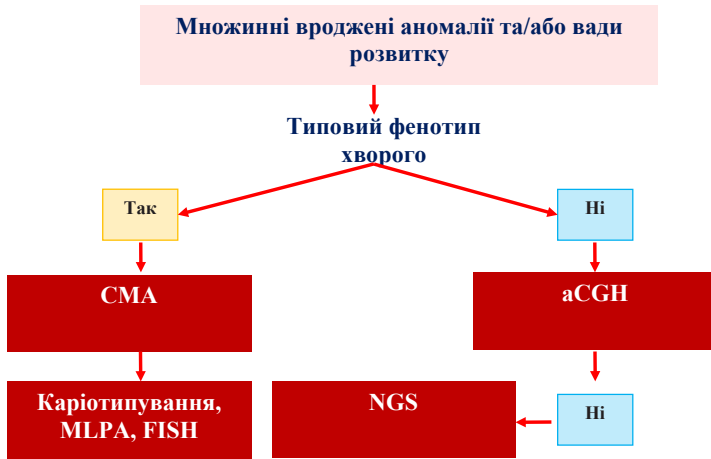


Рис. 56. Алгоритм вибору методу генетичного дослідження у хворих з множинними аномаліями та/або вадами розвитку [Szczaluba K., Demkow U., 2017, модифікація]



Рис. 57. Алгоритм вибору методу генетичного дослідження у хворих з ізольованою вродженою аномалією або єдиною вадою розвитку [Szczaluba K., Demkow U., 2017]

Рекомендована література

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics. Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice bulletin № . 162: prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5): e108–22.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine: Practice bulletin № 163: Screening for fetal aneuploidy. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, *Obstet Gynecol* 127 (5): e123-e137, 2016. doi: 10.1097/AOG.0000000000001406.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine: Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin, number 226. Practice Guideline. *Obstet Gynecol* 2020 Okt;136(4): e48-e69,. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084.
4. Caceres V, Murray T, Myers C, Parbhoo K. Prenatal Genetic Testing and Screening: A Focused Review. *Semin Pediatr Neurol.* 2022 Jul;42:100976. doi: 10.1016/j.spen.2022.100976. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35868736.
5. D’Antonio F, Khalil A. Screening and diagnosis of chromosomal abnormalities in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Nov;84:229–239. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.10.001. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36335006.
6. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr;23(2):102–111. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.005. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29233624.
7. Fiorentino DG, Hughes F. Fetal Screening for Chromosomal Abnormalities. *Neoreviews.* 2021 Dec 1;22(12): e805-e818. doi: 10.1542/neo.22-12-e805. PMID: 34850145.
8. Jenkins M, Seaseley AR, Subramaniam A. Prenatal genetic testing 2: diagnostic tests. *Curr Opin Pediatr.* 2022 Dec 1;34(6):553–558. doi: 10.1097/MOP.0000000000001174. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36081360.

9. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Apr;305(4):825–835. doi: 10.1007/s00404-022-06477-5. Epub 2022 Mar 13. PMID: 35279726; PMCID: PMC8967741.
10. Lee JY, Kwon JY, Na S, Choe SA, Seol HJ, Kim M, et al. Clinical Practice Guidelines for Prenatal Aneuploidy Screening and Diagnostic Testing from Korean Society of Maternal-Fetal Medicine: (2) Invasive Diagnostic Testing for Fetal Chromosomal Abnormalities. *J Korean Med Sci.* 2021 Jan 25;36(4): e26. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e26. PMID: 33496085; PMCID: PMC7834898.
11. Schouten J, van Vught P, Galjaard RJ. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) for Prenatal Diagnosis of Common Aneuploidies. *Methods Mol Biol.* 2019;1885:161–170. doi: 10.1007/978-1-4939-8889-1_11. PMID: 30506197.
12. Szczaluba K, Demkow U. Array comparative genomic hybridization and genomic sequencing in the diagnostics of the causes of congenital anomalies. *J Appl Genet.* 2017 May;58(2):185–198. doi: 10.1007/s13353-016-0376-z. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27858254.

РОЗДІЛ 3. ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ

Хромосомні хвороби – це спадкові захворювання, які обумовлені зміною кількості чи структури хромосом.

3.1. Хромосомні хвороби, що обумовлені зміною кількості хромосом

Спектр і частота зустрічальності хромосомних захворювань, обумовлених зміною кількості хромосом, наведена в табл. 21.

Таблиця 21

Частота зустрічальності хромосомних захворювань, обумовлених зміною кількості хромосом

Хромосомні захворювання	Частота зустрічальності (%)
<i>Поліплоїдія</i>	
Триплоїдія	15
Тетраплоїдія	5
<i>Анеуплоїдія</i>	
Трисомія 13	2
Трисомія 16	15
Трисомія 18	3
Трисомія 21	5
Трисомія інших хромосом	25
Моносомія X	20
Інші	10

3.1.1. СИНДРОМИ ПОЛІПЛОЇДІЇ

3.1.1.1. СИНДРОМ ТРИПЛОЇДІЇ

Синдром триплоїдії (triploidy syndrome, ОРРНА #3376) є хромосомним захворюванням, яке обумовлене наявністю трьох гаплоїдних наборів хромосом (69 хромосом) в ядрі клітин хворого.

3.1.1.1.1. Розповсюдженість

Частота зустрічальності триплоїдії в абортусів становить 20:10000, серед живонароджених дітей – 1:10000 і менше.

3.1.1.1.2. Етіологія синдрому триплоїдії

Триплоїдія є наслідком нерозходження всіх хромосом у процесі мейозу у гамет одного з батьків, що призводить до появи ооцитів або сперматид, які містять два гаплоїдні набори хромосом. Розрізняють три варіанти виникнення триплоїдії: **диспермію, діандрію, дигінію**. Диспермія є заплідненням одного ооциту двома сперматидами; діандрія – запліднення одного ооциту диплоїдною сперматидою; дигінія – запліднення диплоїдного ооциту однією сперматидою. Поява диплоїдного ооциту може бути зумовлена порушеннями мейозу або злиттям двох окремих гаплоїдних ооцитів (dieggy). Залежно від походження надлишкового генетичного матеріалу виділяють два типи триплоїдії. Триплоїдія I типу, при якій внаслідок диспермії або діандрії два гаплоїдні набори хромосом мають батьківське походження, може виявлятися трьома варіантами каріотипу: 69, XXX, 69, ХХУ і 69, ХУУ. Діандрична триплоїдія частіше зустрічається у молодих батьків і за першої вагітності. Триплоїдія II типу, або дигінічна триплоїдія, при якій два гаплоїдні набори хромосом мають материнське походження, проявляється двома варіантами каріотипу: 69, XXX або 69, ХХУ. Дигінічна триплоїдія є найпоширенішим явищем при вагітності, яка продовжує тривати після ембріонального періоду. Каріотип 69, ХХУ зустрічається у 60 %, 69, XXX – у 37 %; 69, ХУУ – у 3 % випадків триплоїдії.

3.1.1.1.3. Патогенез синдрому триплоїдії

Триплоїдія внаслідок надлишкової експресії безлічі генів призводить до порушення балансу розвитку позазародкових органів (хоріона, плаценти, амніону) та ембріобласту: при діандричній триплоїдії переважає розвиток позазародкових органів, а при дигінічній триплоїдії – ембріобласту. Ймовірно, особливості

діандричної та дигінічної триплоїдії обумовлені механізмами інпринтингу. Відомо, що деякі гени в геномі людини експресуються батьківсько-залежним способом, а експресія цих генів регулюється метилуванням їх промоторів. Дослідження експериментальних тварин продемонструвало, що у мишей з діандричною триплоїдією спостерігається надмірна експресія гена інсуліноподібного фактора росту 2 (insulin like growth factor 2 – Igf2), а з дигінічною триплоїдією відмічається надмірна експресія генів рецептора Igf2; протеїну 10, пов'язаного з рецептором фактора росту (growth factor receptor bound protein 10 – Grb10) та рестрикована експресія генів Igf2; дельта-подібного неканонічного ліганду 1 Notch (delta like non-canonical Notch ligand 1 – Dlk1); нецдина (necdin – Ndn) і протеїну гена 3, що експресується батьківським алелем (paternally expressed 3 – Peg3). Діандрична триплоїдія супроводжується ендореплікацією чоловічого пронуклеуса, що призводить до пригнічення розвитку ембріобласту та розростання ворсин хоріона у стінці матки, яке супроводжується гіперпродукцією хоріонічного гонадотропіну. Зі свого боку хоріонічний гонадотропін індукує утворення лютеїнових кіст у яєчнику. Такий стан є варіантом трофобластичної хвороби андрогенного генезу, яке дістало назву пухирний занесок. Для діандричної триплоїдії є характерним неповний пухирний занесок, який відрізняється від повного пухирного занеску наявністю, хоча і погано розвиненого, ембріобласту. Пухирний занесок завжди абортуюється. Близько 3 % всіх викиднів у першому триместрі вагітності асоційовано з діандричною триплоїдією. У поодиноких випадках неповного пухирного занеску, при яких відбувається формування ембріобласту, вагітність може закінчитися народженням нежиттєздатного з множинними вадами розвитку триплоїда. Враховуючи, що при дигінічній триплоїдії спостерігається дефіцит розвитку позазародкових органів, вона також призводить до раннього мимовільного переривання вагітності.

Вагітність триплоїдним плодом асоційована з високою частотою вагінальних кровотеч. При діандричній триплоїдії на початку другого триместру вагітності у 35 % випадків визначається розвиток гестаційної гіпертензії та прееклампсії. При діандричній триплоїдії плід гине в першій половині вагітності, водночас при дигінічній триплоїдії вагітність може завершитися живонародженням.

3.1.1.1.4. Клінічні прояви синдрому триплоїдії

Триплоїдія є несумісним із життям станом, лише 3 % вагітностей триплоїдними плодами завершуються живонародженням.

У дітей з триплоїдією відзначаються множинні вроджені аномалії та вади центральної нервової системи, серця та нирок. Найхарактернішими черепно-лицьовими дисморфіями є мікрогнатія, мікрофтальмія та маленький рот. Патогномонічні вади розвитку кінцівок, такі як синдактилія третього та четвертого та/або другого та третього пальців (табл. 22; рис. 58).

Таблиця 22

Дисморфії та вади розвитку, які асоційовані з трипллідією

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця	Вади легень	Вади травного тракту	Вади нирок	Вади опорно-рухового апарату
Мікрогнатія. Мікрофтальм. Гіпоплазія середньої частини обличчя. Гіпертелоризм Катаракта. Низько посаджені вухні раковини. Циклопія / хоботок. Гнато- / папато-сізі	Гідроцефалія. Вентрикуломегалія. Голопрозенцефалія. Аномалія Денді-Уокера. Агенезія мозолі-стого тіла. Енцефалоцеле. Дефект нервової трубки. Міжпівкульна кіста	Тетрада Фалло. Транспозиція магістральних судин. Дефекти міжшлуночно-вої (ДМШП) та міжпередсердної перегородки (ДМПП). Агенезія легеневої артерії	Гіпоплазія легень	Гастрошизис. Дуоденальна атрезія. Діафрагмальна кіла. Відсутність жовчного міхура	Кістозна дисплазія нирок. Агенезія, гіпоплазія нирок	Синдактилія. Клишоногість. Кіфосколиоз

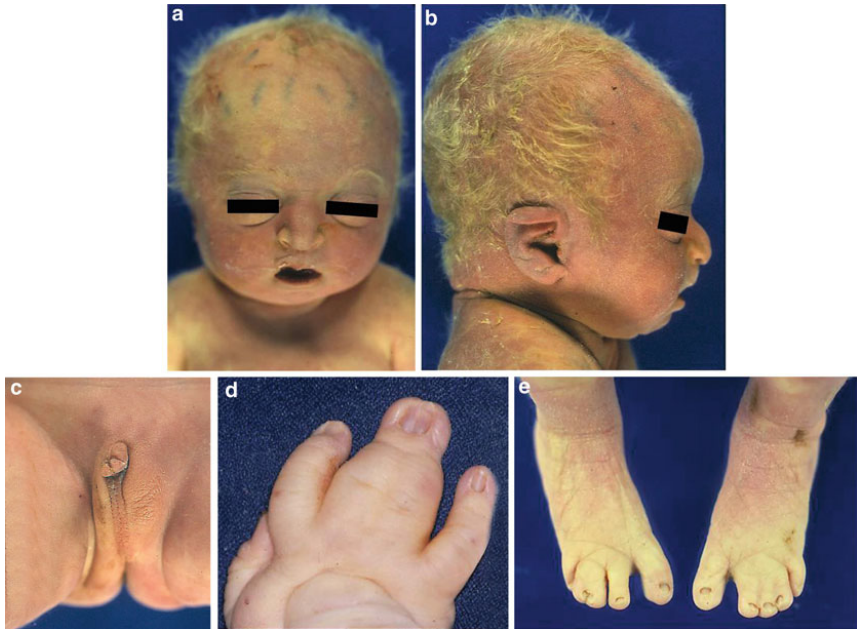


Рис. 58. Новонароджена дитина з триплоїдією (69, XXY) [Chen H., 2017]

Примітка: a-b) характерні черепно-лицеві дисморфії (мікрофтальмія, епікант, дзьобоподібний ніс, мікрогнатія, маленький рот, низько посаджені та деформовані вушні раковини), пухнасте волосся; c) неоднозначна будова зовнішніх статевих органів; d-e) часткова синдактилія рук та ніг. Дитина померла через 25 годин після народження.

Діандрична триплоїдія відрізняється фізіологічним розвитком або симетричною затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода з пропорційним розміром голови або з мікроцефалією, збільшеною масою плаценти за рахунок трофобластичної гіперплазії. Для дигінічної триплоїдії характерна виражена асиметрична ЗВУР плода, яка може діагностуватися вже в першому триместрі вагітності, у поєднанні з непропорційно великою головою дитини (табл. 23).

Таблиця 23

Порівняльна характеристика діандричної та дигінічної триплоїдій

Ознаки	Діандрична триплоїдія	Дигінічна триплоїдія
Розвиток плоду	Нормальна чи симетрична ЗВУР	Асиметрична ЗВУР
Стан плаценти	Збільшені розміри, кістозне переродження	Зменшені розміри
Текалютеїнові кісти яєчника	Присутні	Відсутні
Вільна β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини (free β subunit of human chorionic gonadotropin – free β hCG)		---
Ризик часткового пухирного занеску та гестаційної трофобластичної неоплазії	Так	Ні

Летальний наслідок у живонароджених дітей із триплоїдією настає зазвичай у ранньому неонатальному періоді життя.

3.1.1.1.5. Діагностика синдрому триплоїдії

3.1.1.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому триплоїдії

Для пренатальної діагностики синдрому триплоїдії використовують ультразвукове дослідження плода, каріотипування.

Неінвазивним методом пренатальної діагностики триплоїдії є ультразвукова діагностика.

Найчастіше ультразвуковими ознаками триплоїдії плода є:

1. Маловоддя.
2. ЗВУР плода.
3. Синдактилія третього та четвертого пальців.
4. Аномалії нервової системи, переважно аномалії задньої черепної ямки, такі як верміальна або мозочкова гіпоплазія.
5. Вади серця (тетрада Фалло та транспозиція магістральних судин).
6. Агенезія нирок, мультикістоз нирок та гідронефроз.

7. Омфалоцеле (характерніше для діандричної ніж для дигінічної триплоїдії).

8. Єдина пупкова артерія.

Асиметрична ЗВУР у другому триместрі вагітності, збільшені розміри голови, збільшена маса кістозної плаценти є сонографічною тріадою, яка свідчить про високу ймовірність дигінічної триплоїдії.

Інвазивні методи пренатальної діагностики триплоїдії

Для діагностики триплоїдії проводять каріотипування клітин плода, отриманих за допомогою амніоцентезу або біопсії ворсин хоріона: каріотипування з фарбуванням хромосом G-бендингом, спектральне каріотипування.

3.1.1.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому триплоїдії

Остаточний діагноз триплоїдії встановлюється на підставі результатів каріотипування.

При триплоїдії ідентифікуються такі варіанти каріотипу, як: 69, XXX, або 69, XXУ, або 69, ХУУ (рис. 59).

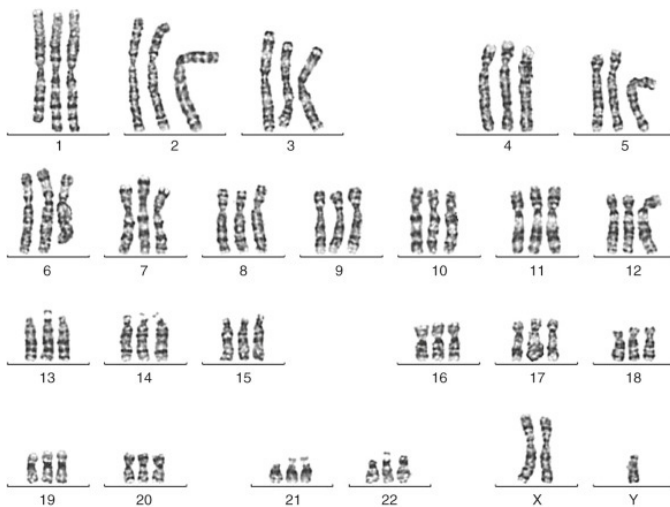


Рис. 59. Каріотип 69, ХХУ у хворого на синдром триплоїдії
[<https://radiologykey.com/triploidy/>]

3.1.1.1.6. Лікування хворих на синдром триплоїдії

Лікування симптоматичне.

3.1.1.1.7. Медичні фонди синдрому триплоїдії

Фонд медицини плоду (Fetal Medicine Foundation; <https://fetalmedicine.org/research/research-publications?filters%5B0%5D=aneuploidy-triploidy>).

Рекомендована література

1. Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr.* 2016 Mar 3;10(1–2):226–35. doi: 10.1080/19336918.2015.1093275. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26421650; PMCID: PMC4853053.
2. Chen H. Triploidy. In: *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.* Springer, New York, NY. 2017. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2401-1>.
3. Haim-Abadi G, Golan-Lev T, Koren A, Benvenisty N. Generation, genomic characterization, and differentiation of triploid human embryonic stem cells. *Stem Cell Reports.* 2023 May 9;18(5):1049–1060. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.04.001. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37116485; PMCID: PMC10202691.
4. Joyce CM, Fitzgerald B, McCarthy TV, Coulter J, O'Donoghue K. Advances in the diagnosis and early management of gestational trophoblastic disease. *BMJ Med.* 2022 Dec 16;1(1): e000321. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000321. PMID: 36936581; PMCID: PMC9978730.
5. Massalska D, Bijok J, Kucińska-Chahwan A, Zimowski JG, Ozdarska K, Raniszewska A, et al. Maternal complications in molecularly confirmed diandric and digynic triploid pregnancies: single institution experience and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 May;301(5):1139–1145. doi: 10.1007/s00404-020-05515-4. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32219520; PMCID: PMC7181501.
6. Massalska D, Bijok J, Kucińska-Chahwan A, Zimowski JG, Ozdarska K, Panek G, et al. Triploid pregnancy-Clinical implications. *Clin Genet.* 2021 Oct;100(4):368–375. doi: 10.1111/cge.14003. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34031868.

7. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2020 Mar;40(4):432–446. doi: 10.1002/pd.5635. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31891188.

3.1.1.2. СИНДРОМ ТЕТРАПЛОЇДІЇ

Синдром тетраплоїдії (tetraploidy syndrome, ОРНА #3305) є хромосомним захворюванням, яке обумовлене наявністю чотирьох гаплоїдних наборів хромосом (92 хромосоми) в клітинах хворого.

3.1.1.2.1. Етіологія синдрому тетраплоїдії

Основним механізмом тетраплоїдії вважають подвоєння кількості хромосом у соматичній клітині на ранній стадії ембріогенезу. Не виключено, що запліднення диплоїдного ооциту диплоїдною сперматоїдою може призвести до виникнення тетраплоїдії. Запліднення одного ооциту трьома сперматоїдами через ефект геномного імпринтингу не супроводжується розвитком тетраплоїдного плода. Існує два типи каріотипу тетраплоїдії: 92, XXXX; 92, XXYY.

3.1.1.2.2. Патогенез синдрому тетраплоїдії

В основі порушення розвитку органів та виникнення вад розвитку, що спостерігаються при тетраплоїдії, лежить надмірність та незбалансованість експресії генів.

3.1.1.2.3. Клінічні прояви синдрому тетраплоїдії

Більшість вагітностей тетраплоїдним плодом закінчується мимовільним перериванням. Живонароджені тетраплоїди гинуть невдовзі після народження. У плодів з тетраплоїдією спостерігається ЗВУР, черепно-лицьові дисморфії, вади розвитку внутрішніх органів, аномалії стоп та кистей (табл. 24).

Таблиця 24

Дисморфії та вади розвитку, які асоційовані з тетраплоїдією

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця	Вади легень	Вади нирок	Вади опорно-рухового апарату
Мікроцефалія. Виступаючий лоб. Гіпертелоризм очних яблук. Колобома. Анофтальм / мікрофтальм. Гнато- / палатосхіз. Мікро- гнатія / ретрогнатія. Аномальні вухні раковини	Менінгомієлоцеле. Полімікрогірія. Гідроцефалія. Синдром Арнольда-Кіарі. Аномалія Денді-Вокера. Гіпоплазія мозочка, моста, довгастого мозку, гілофіза. Гіпоплазія зоро- рового та нюхових нервів	Відкрита артеріальна протока (ВАП). Відкритий овальний отвір. ДМПП. ДМШП. Пропалс мітрального клапана. Транспозиція магістраль- них судин. Тетрада Фалло	Гіпоплазія легень	Двосторон- ня гіпопла- зія нирок	Арахнодак- тилія. Аномалії стопи

Черепно-лицьові дисморфії – мікроцефалія, високий виступаючий лоб, мікрофтальмія, дзьобоподібний ніс, мікрогнатія, ретрогнатія, низько розташовані та диспластичні вушні раковини – надають обличчю хворих характерного вигляду (рис. 60).



Рис. 60. Черепно-лицьові дисморфії у хворого з тетраплоїдією (92, ХХУУ) [Bothur-Nowacka J. та співавт., 2013]

Вважають, що поєднання анофтальмії / мікрофтальмії та менінгомієлоцеле дозволяє запідозрити синдром тетраплоїдії.

3.1.1.2.4. Діагностика синдрому тетраплоїдії

Остаточний діагноз тетраплоїдії за допомогою каріотипування, при якому ідентифікується каріотип 92, ХХХ або 92, ХХУУ (рис. 61).

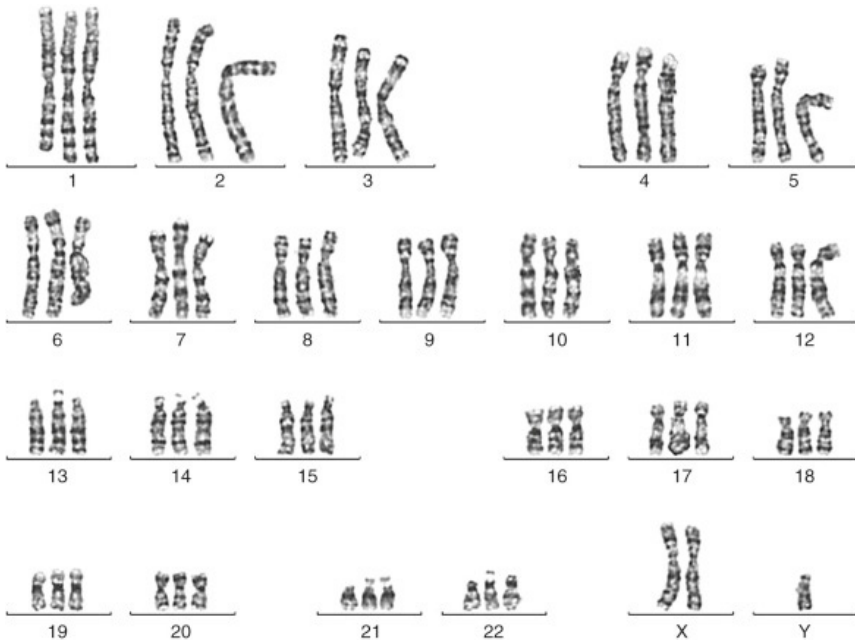


Рис. 61. Каріотип 92, XXYY у хворого на синдром тетраплоїдії [Bothur-Nowacka J. та співавт., 2013]

3.1.1.2.5. Лікування хворих на синдром тетраплоїдії

Лікування симптоматичне.

3.1.1.2.6. Медичні фонди синдрому тетраплоїдії

Фонд медицини плоду (The Fetal Medicine Foundation; <https://fetalmedicine.org/research/research-publications?filters%5B0%5D=aneuploidy-triploidy>).

Рекомендована література

1. Bothur-Nowacka J, Jezela-Stanek A, Zaniuk K, Goryluk-Kozakiewicz B, Krajewska-Walasek M, Dobrzańska A. Tetraploidy in the era of molecular karyotyping – What we need to remember. *Pediatrics Polska*. September 2013 doi: 10.1016/j.pepo.2013.06.002.

2. López Pajares I, Delicado A, Diaz de Bustamante A, Pellicer A, Pinel I, Pardo M, et al. Tetraploidy in a liveborn infant. *J Med Genet.* 1990 Dec;27(12):782–3. doi: 10.1136/jmg.27.12.782. PMID: 2074564; PMCID: PMC1017283.
3. Sagot P, Nomballais MF, David A, Yvinec M, Beaujard MP, Barrière P, et al. Prenatal diagnosis of tetraploidy. *Fetal Diagn Ther.* 1993 May-Jun;8(3):182–6. doi: 10.1159/000263822. PMID: 8240691.
4. Storchova Z, Kuffer C. The consequences of tetraploidy and aneuploidy. *J Cell Sci.* 2008 Dec 1;121(Pt 23):3859–66. doi: 10.1242/jcs.039537. PMID: 19020304.

3.1.2. СИНДРОМИ АНЕУПЛОЇДІЇ

Анеуплоїдія виникає в результаті аберантного мейозу гамет. Під час мейозу відбувається нерівний розподіл генетичного матеріалу між дочірніми клітинами, що призводить до того, що одні дочірні клітини одержують зменшену, а інші – збільшену кількість копій якоїсь хромосоми. Террі Хассолд і Патрісія Хант постулювали три «правила» генезису нерозходження: 1) незалежно від конкретної хромосоми, більшість трисомій обумовлені порушеннями, що виникають під час оогенезу; 2) помилки материнського мейозу I зустрічаються частіше, ніж помилки материнського мейозу II; 3) ймовірність материнського походження нерозходження збільшується пропорційно до віку матері. Таким чином, помилки сегрегації хромосом під час гаметогенезу відзначаються переважно у жінок, а ризик виникнення нерозходження асоційований із віком матері. Так, приблизно 10–25 % ооцитів у жінок старших за тридцять років і понад 50 % ооцитів у жінок старших за сорок років є анеуплоїдними. Анеуплоїдія плода є основною причиною передчасного переривання вагітності. Приблизно 35 % абортусів є трисоміками або моносоміками. Найпоширенішими формами анеуплоїдії у плодів, вагітність якими завершилася мимовільним абортom, є моносомія X (10 %) і трисомії 16, 21, 22, на сукупність яких припадає 50 % всіх трисомій. Анеуплоїдія

у живонароджених новонароджених діагностується у 0,3 % випадків. Найпоширеніші форми анеуплоїдії живонароджених дітей представлені трисомією 21, трисомією статевих хромосом (47, XXX; 47, XXY; 47, XYY) та моносомією X.

3.1.2.1. АНЕУПЛОЇДІЯ СОМАТИЧНИХ ХРОМОСОМ (АУТОСОМ)

У живонароджених дітей анеуплоїдія аутосом зустрічається у вигляді трисомій. Аутосомні моносомії призводять до ранньої смерті в ембріональному періоді життя. Більшість аутосомних трисомій обумовлена порушеннями розходження хромосом у мейозі I гамет матері. Водночас слід наголосити, що генезис розходження має хромосом-специфічний характер. Так, виникнення трисомії 21 переважно зумовлено порушеннями материнського мейозу I, а трисомії 18 – порушеннями материнського мейозу II.

3.1.2.1.1. ТРИСОМІЇ

Аутосомні трисомії є хромосомними захворюваннями, які в більшості випадків призводять до передчасного переривання вагітності. Серед аутосомних трисомій людини у живонароджених дітей діагностуються тільки трисомії 8, 13, 16, 18, 19, 21, 22. В основі девіантного ембріогенезу, що формує дисморфічні фенотипи при трисоміях, лежать: підвищена експресія генів, локалізованих додатково. Живонароджені плоди з трисоміями аутосом відрізняються наявністю множинних вад розвитку, які часто не сумісні з життям. Так, показник п'ятирічного виживання у дітей із трисомією 13 становить 9,7 %, а у дітей із трисомією 18–12,3 %.

3.1.2.1.1.1. СИНДРОМ ТРИСОМІЇ 13 (СИНДРОМ ПАТАУ)

Синдром трисомії 13, або синдром Патау (trisomy 13 syndrome, Patau syndrome, ORPHA #3379), – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить наявність трьох копій хромосоми 13 в ядрі клітин організму. Вперше трисомія 13 була описана американським генетиком Клаусом Патау (Klaus Patau) у

1960 році як синдром, що клінічно характеризувався поєднанням церебральних дефектів, анофтальмії, розщеплення піднебіння, заячої губи, мавпячої складки долоні, полідактилії та капілярної гемангіоми.

3.1.2.1.1.1.1. Розповсюдженість синдрому Патау

Частота зустрічальності синдрому Патау становить 1:5000–7000 серед новонароджених дітей. Синдром Патау стійко посідає третє місце у структурі трисомій людини.

3.1.2.1.1.1.2. Етіологія синдрому трисомії 13

Розрізняють повну, парціальну (часткову) і мозаїчну форми трисомії 13. В основі повної трисомії 13 лежить наявність трьох копій хромосоми 13, а парціальної – наявність трьох копій тільки будь-якої частини, переважно тієї, що несе критичну область хромосоми 13. Механізмами виникнення повної трисомії 13 є нерозходження хромосоми 13 у мейозі, парціальної трисомії 13 – робертсонівська транслокація. Незбалансована робертсонівська транслокація призводить до появи додаткового довгого плеча хромосоми 13. Додаткова хромосома 13 у 85 % випадків материнського походження. Нерозходження хромосоми 13 в мейозі частіше зустрічається у матерів старших за 35-річний вік.

3.1.2.1.1.1.3. Патогенез синдрому Патау

Геномний аналіз ідентифікував, що у розвитку фенотипу синдрому Патау істотну роль відіграє збільшення копій генів хромосоми 13, таких як: *FOXO1*, *COL4A1*, *FLT1*, *EFNB2*, *EDNRB*, *GAS6*, *STARD13*, *TRPC4*, *TUBA3C*. Зокрема, продемонстровано, що надмірна експресія гена *FOXO1* призводить до зменшення розміру серця, потовщення стінки міокарда та розвитку серцевої недостатності.

Наявність додаткової хромосоми призводить до зміни рівня експресії генів. Вважають, що наявність додаткової копії хромосоми 13 змінює розподіл хромосомних територій, що порушує транскрипційну активність генів. Так, у клітинах амніотичної

рідини при трисомії 13 відзначається змінений рівень експресії 467 генів, розташованих на хромосомі 13, та 418 генів, локалізованих на інших парах хромосом. Кожна хромосома несе як гіперекспресовані, так і гіпоекспресовані гени, які беруть участь у морфологічному розвитку нервової, ендокринної, репродуктивної, серцево-судинної, травної, сечовивідної, кістково-м'язової систем.

Показано, що розвитку гнатопалатосхізу при трисомії 13 сприяє підвищена експресія гена мітохондріального рибосомного протеїну L53 (mitochondrial ribosomal protein L53 – MRPL53), розташованого на хромосомі 2.

3.1.2.1.1.1.4. Клінічні прояви синдрому Патау

Трисомія 13 у 15 % випадків призводить до загибелі ембріона або плода у внутрішньоутробному періоді життя. Середня тривалість постнатального життя у живонароджених хворих становить від 7 до 10 днів. Основними клінічними ознаками синдрому Патау вважають: ЗВУР, мікроцефалію, гнатопалатосхіз, постаксіальну полідактилію, капілярні гемангіоми (розташовані на шкірі, в основному на обличчі та волосистій частині голови) та вроджені вади розвитку внутрішніх органів і кістково-м'язової системи (табл. 25).

Таблиця 25

Дисморфії та вади розвитку, які асоційовані з трисомією 13

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця	Вади травного тракту	Вади нирок	Вади статевих органів	Вади опорно-рухового апарату
Мікроцефалія. Похилий лоб. Анофтальм або мікрофтальм. Колобома. Катаракта. Широкий, плоский ніс. Мікрогнатія. Гнатопалатосхіз. Маленькі деформовані вушні раковини з преаурикулярними мітками	Алобарна голопрозенцефалія	ДМПП. ДМШП. Тетрада Фалло	Неповна ротація товстої кишки. Дивертикул Меккеля	Гідронефроз. Підковоподібна нирка	Крипторхізм, гіпоспадія, гіпоплазія малих статевих губ. Дворога матка	Постаксіальна полідактилія. Вроджена еквінаваруна клішоногість. Визначна кістка п'яти. Кіфоз. Сколіоз

Класичною фенотиповою тріадою, що дозволяє запідозрити синдром Патау, є мікроцефалія, мікро- або анофтальмія і широкий плоский ніс (рис. 62), гнатопалатосхіз (рис. 63), постаксіальна полідактилія (рис. 64).



Рис. 62. Мікроцефалія, мікрофтальмія, широкий плоский ніс у хворого із синдромом Патау [Kepple JW. та співавт., 2021]



Рис. 63. Мікроцефалія, мікрофтальмія, гнатопалатосхіз у хворого із синдромом Патау [Mbuyi-Musanzayi S. та співавт., 2014]



Рис. 64. Постаксіальна полідактилія у хворого із синдромом Патау [<https://www.fetalultrasound.com/online/text/30-016.htm>]

Найпоширенішими черепно-лицьовими дисморфіями при синдромі Патау є мікроцефалія, циклопія, анофтальм або мікрофтальм, гнатопалатосхіз, мікрогнатія, преаурикулярні мітки вушних раковин.

Характерним для синдрому Патау вважають серединні аномалії центральної нервової системи, зокрема алобарну голопрозенцефалію.

Для синдрому Патау властиві патогномонічні множинні вади розвитку внутрішніх органів. У хворих із синдромом Патау часто зустрічаються вади серця, такі як: ВАП, ДМПП, ДМШП, тетрада Фалло та декстрокардія. Також характерні вади розвитку легень, травного тракту, сечостатевої системи. Більш ніж у половині випадків синдрому Патау виявляють омфалоцеле, неповну ротацію товстої кишки, дивертикул Меккеля, вади підшлункової залози, полікістозну гіпоплазію нирок, підковоподібну нирку та гідронефроз, крипторхізм, гіпоспадію у хлопчиків, гіпоплазію малих статевих губ та дворогу матку у дівчаток.

Крім патогномонічної для синдрому Патау постаксіальної полідактилії, також виділяють й інші вади розвитку кістково-м'язової системи, такі як: кіфоз, сколіоз, клинодактилія, стопа-гойдалка, еквіноварусна клишоногість.

У тих поодиноких випадках, при яких хворі на синдром Патау доживають до другого року життя, у них спостерігаються розумова відсталість, тяжкі психомоторні розлади, судомний синдром.

У 95 % випадків хворі на синдром Патау гинуть протягом першого року життя.

3.1.2.1.1.1.5. Діагностика синдрому Патау

3.1.2.1.1.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Патау

Пренатальна діагностика трисомії 13 заснована на результатах неінвазивних та інвазивних методів дослідження: ультразвукового обстеження плода після 17 тижнів вагітності, NIPT, каріотипування клітин, отриманих при біопсії ворсин хоріона або амніоцентезі.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Патау:

1. *Ультразвукова діагностика.* Характерними ультразвуковими ознаками трисомії 13 плоду є: ЗВУР, збільшення товщини NT, мікроцефалія, голопрозенцефалія, вентрикуломегалія, агенезія мозолистого тіла, мікрофтальмія, гіпотелоризм очних яблук, гнатопалатосхіз, постаксіальна полідактилія, омфалоцеле, ниркові та уrogenітальні аномалії, гіперехогенний кишечник, вади серця, єдина пупкова артерія.

2. *Аналіз фетальної позаклітинної ДНК у сироватці крові матері – NIPT.*

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Патау.

Для пренатальної діагностики рекомендується використовувати класичне каріотипування та FISH-аналіз.

3.1.2.1.1.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Патау

Клінічні критерії діагностики синдрому Патау наведені в табл. 26.

Таблиця 26

Клінічні критерії діагностики синдрому Патау [Colin Tidy, 2016]

Множинні вроджені вади розвитку головного мозку та обличчя
Зменшена окружність черепа
Скошений лоб, запале перенісся
Мікрофтальмія чи анофтальмія, вузькі очні щілини
Низько розташовані деформовані вушні раковини
Орофациальне розщеплення
Постаксіальна полідактилія (частіше кистей та двостороння) та флексорне положення кистей
Завжди виявляються вади кількох внутрішніх органів у різній комбінації: дефекти перегородок серця, незавершений поворот кишечника, кісти нирок, аномалії внутрішніх статевих органів, дефекти підшлункової залози

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак.

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак синдрому Патау включає: ЗВУР, мікроцефалію, розщеплення піднебіння та верхньої губи, постаксіальну полідактилію, вроджені вади внутрішніх органів.

Методи постнатальної діагностики синдрому Патау:

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Проведення класичного каріотипування та/або FISH-аналізу дозволяє встановити остаточний діагноз синдрому Патау.

2. *Каріотип.* На хромосомній ідеограмі у хворих із повною трисомією 13 ідентифікуються три копії хромосоми 13 (рис. 65).

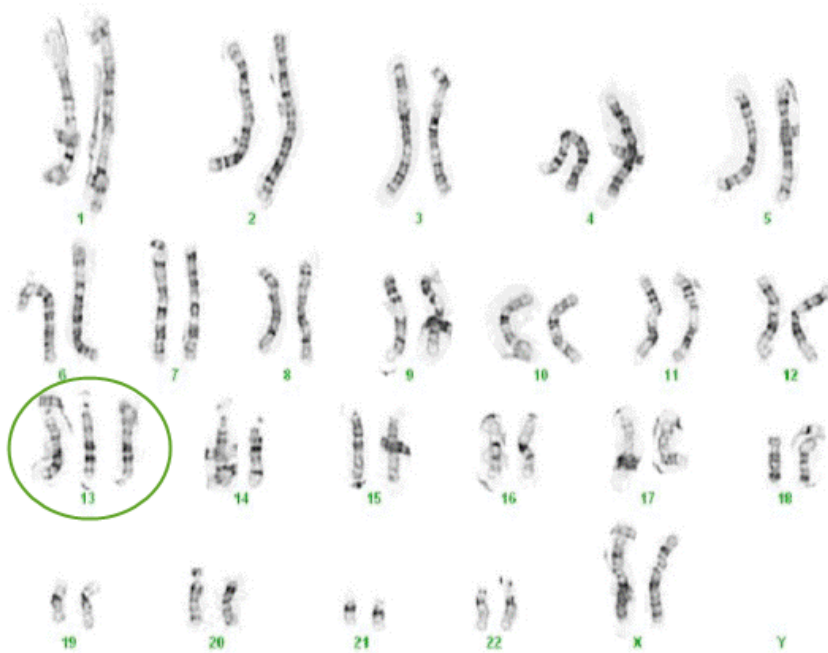


Рис. 65. Каріотип 47, XY,+13 у хворого з синдромом Патау
[mydoctor.kaiserpermanente.org/ncal/specialty/genetics/resources/conditions/trisomy13.jsp]

3.1.2.1.1.1.6. Лікування хворих на синдром Патау

Лікування симптоматичне.

При вадах розвитку внутрішніх органів за наявності показань рекомендується оперативне лікування.

3.1.2.1.1.1.7. Медичні фонди синдрому Патау

Національна організація рідкісних захворювань (National Organization for Rare Disorders – NORDB; <https://rarediseases.org/rare-diseases/trisomy-13-syndrome/>).

Рекомендована література

1. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Hameed A, Krętowski AJ, Zbucka-Krętowska M. Future Perspectives in Oxidative Stress in Trisomy 13 and 18 Evaluation. *J Clin Med*. 2022 Mar 24;11(7):1787. doi: 10.3390/jcm11071787. PMID: 35407395; PMCID: PMC8999694.
2. Caba L, Rusu C, Butnariu L, Panzaru M, Braha E, Volosciuc M, et al. Phenotypic variability in Patau syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013 Apr-Jun;117(2):321–7. PMID: 24340511.
3. Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Humana Press. 2016. 1068 p.
4. Kepple JW, Fishler KP, Peeples ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 13. *Am J Med Genet A*. 2021 May;185(5):1631–1637. Doi: 10.1002/ajmg.a.62133. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33709620.
5. Khan U, Hussain A, Usman M, Abiddin ZU. An infant with patau syndrome associated with congenital heart defects. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jul 2;80:104100. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104100. PMID: 36045789; PMCID: PMC9422041.
6. Levy PA, Marion R. Trisomies. *Pediatr Rev*. 2018 Feb;39(2):104–106. doi: 10.1542/pir.2016-0198. PMID: 29437136.
7. Mbuyi-Musanzayi S, Lumaka A, Yogolelo Asani B, Lubala Kasole T, Lukusa Tshilobo P, Kalenga Muenze P, et al. Preaxial polydactyly of the foot: variable expression of trisomy 13 in a case from central Africa. *Case Rep Genet*. 2014;2014:365031. doi: 10.1155/2014/365031. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25254124; PMCID: PMC4164427.
8. Pereira EM. Trisomy 13. *Pediatr Rev*. 2023 Jan 1;44(1):53–54. doi: 10.1542/pir.2022-005517. PMID: 36587017.
9. Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, et al. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet A*. 2013 Jun;161A(6):1278–83. doi: 10.1002/ajmg.a.35863. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23613355.
10. Williams GM, Brady R. Patau Syndrome. 2022 Jun 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30855930.

3.1.2.1.1.2. СИНДРОМ ТРИСОМІЇ 16

Синдром трисомії 16 (trisomy 16 syndrome, ORPHA #1708) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить наявність трьох копій хромосоми 16 в ядрі клітин.

3.1.2.1.1.2.1. Розповсюдженість синдрому трисомії 16

Синдром трисомії 16 займає перше місце у структурі всіх аутосомних трисомій, сформованих при зачатті. Приблизно 1 % всіх запліднень асоційовано з трисомією 16. Приблизно 1–2 % клінічно зареєстрованих вагітностей несуть плід із трисомією 16. Приблизно 16 % мимовільних абортів на ранніх термінах вагітності обумовлені трисомією 16 плода. Життєздатними можуть бути плоди лише з мозаїчною формою трисомії 16.

3.1.2.1.1.2.2. Етіологія синдрому трисомії 16

В основі синдрому лежить повна або мозаїчна трисомія 16. Виникнення повної трисомії 16 частіше зумовлено порушенням розходження хромосом 16 у мейозі I гамет матері. Мозаїчна форма трисомії 16 зумовлена постзиготичною втратою однієї з трьох копій хромосоми 16. Трансформація трисомічної клітини в дисомічну клітину за рахунок втрати однієї з трьох копій хромосом являє собою явище, яке дістало назву трисомний порятунок. Практично в 30 % випадків втрачається батьківська хромосома 16, що зумовлює появу материнської уніпарентної дисомії (maternal uniparental disomy 16 – upd(16) mat) (рис. 66).

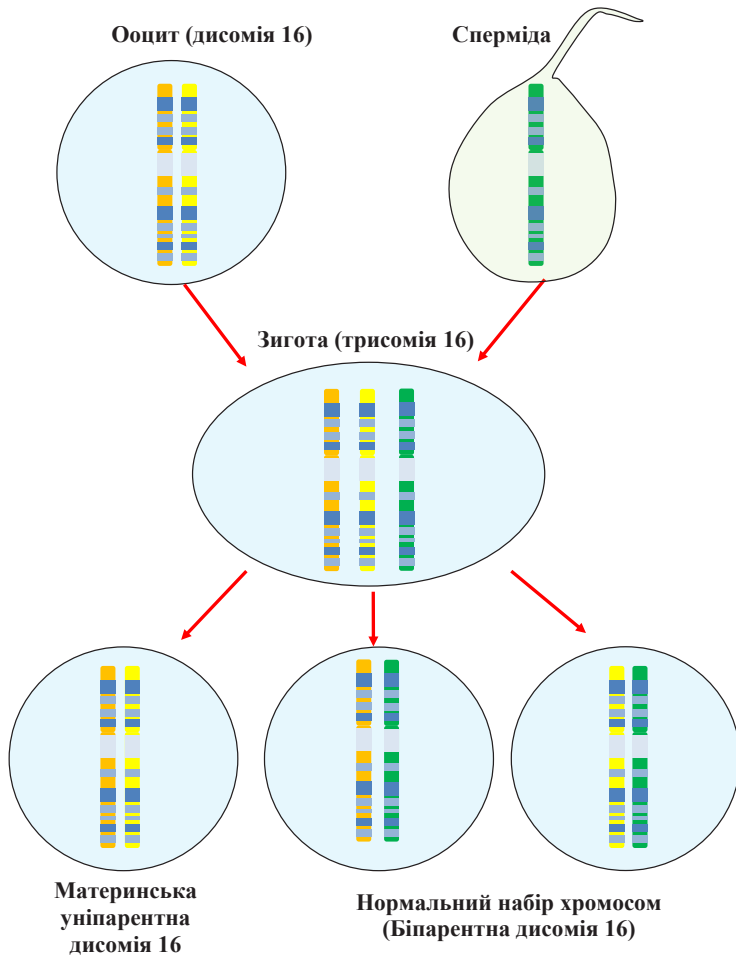


Рис. 66. Формування трисомії 16 з материнською уніпарентною дисомією 16

Уніпарентна дисомія є станом, що характеризується наявністю пари гомологічних хромосом, які походять від одного з батьків. Нині також описані фенотипові прояви материнської UPD для хромосом 7, 11, 14, 15, 20 та батьківської UPD для хромосом 6, 11, 14, 15 та 20.

3.1.2.1.1.2.3. Патогенез синдрому трисомії 16

Синдром трисомії 16 супроводжується дисбалансом активності експресії генів. Однак вплив трисомії 16 на експресію генів майже не вивчений. Вважають, що рання загибель ембріона, викликана трисомією 16, асоційована з активацією генів *HLA-G*, *HLA-C*, *TNF α* , *IL18*, *NCF2* та *CD16*, від яких залежить рівень імунної відповіді та запальної реакції. Наявність додаткової хромосоми 16 у мишей зумовлює виражене підвищення експресії гена, що кодує протеїн-попередник β -амілоїду (amyloid beta precursor protein – *APP*), та гена, що кодує пріоновий білок (prion protein – *PRNP*), які високо асоційовані з механізмами розвитку деменції.

Уніпарентна дисомія впливає на формування фенотипу переважно за рахунок порушення функціонування імпринтованих хромосомних областей та редукції рецесивних алелів до гомозиготного стану. Хромосома 16 містить сім імпринтованих генів: *ACD*, *C16orf57*, *FOXF1*, *NAA60*, *SALL1*, *SOX8*, *ZNF597*. Однак не існує даних, які б свідчили про вплив незбалансованої експресії імпринтованих генів у хворих з *upd(16) mat* на фенотипові прояви.

3.1.2.1.1.2.4. Клінічні прояви синдрому трисомії 16

Повна трисомія 16 зазвичай призводить до втрати плода в першому триместрі вагітності. Більшість абортусів із трисомій 16 – це дезорганізовані ембріони. При мозаїчній формі трисомії 16 спостерігається живонародження, тривалість життя дитини залежить від ступеня вад розвитку.

Характерними дисморфіями у плодів з трисомією 16, які збереглися до другого триместру вагітності, є: короткі кінцівки, агенезія лівої легені, відсутність лівої легеневої артерії та дистальний стеноз правої легеневої артерії. Множинні вроджені вади внутрішніх органів типові для немозаїчних парціальних дуплікацій хромосоми 16 (табл. 27).

Таблиця 27

Дисморфії та вади розвитку, які асоційовані з трисомією 16

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця	Вади травного тракту	Вади нирок	Вади статевих органів	Вади опорно-рухового апарату
Плагіоцефалія. Мікрофтальм. Колобома. Глаукома. Мікротія. Звужені слухові проходи. Низько посажені вухні раковини. Гнатопалатосхіз	Гіпоплазія зорового нерва. Синдром фіксованого спинного мозку. Вегетативна дисфункція	ДМПП. ДМШП. Стеноз легеневої артерії. Аномалія Ебштейна. Коарктація аорти. Гіпоплазія лівих відділів серця. Декстрокардія. Легенева гіпертензія	Атрезія ануса. Мальротация кишечника	Підково-вогнітна нирка	Гіпоспадія. Крипторхізм	Сколіоз. Ребра, що зрослися. Аномалії хребців. Гіпоплазія променевої чи ліктьової кістки. Гіпоплазія пальців. Плоскостопість. Воронкоподібна деформація грудної клітки

У життєздатних плодів виявляється виключно мозаїчна форма трисомії 16. Для мозаїчної форми трисомії 16 характерні важка і легка форми ЗВУР, висока частота зустрічальності вроджених вад серця (62 %, таких як ДМШП, ДМПП), атрезії ануса, пахових кил, гіпоспадії та крипторхізму у хлопчиків (рис. 67).

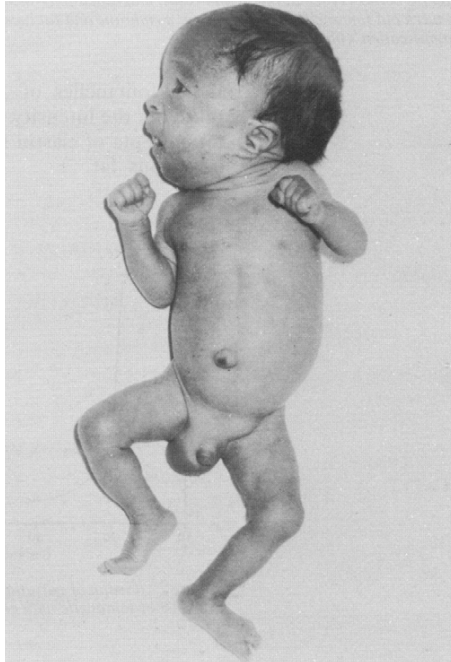


Рис. 67. Зовнішній вигляд дитини із мозаїчною трисомією 16
[Gilbertson NJ. та співавт., 1990]

Фенотипові відмінності мозаїчних форм трисомій р16 та q16 наведені в табл. 28.

Таблиця 28

Порівняння фенотипів мозаїчних форм трисомій р16 та q16

Аномалії та вади розвитку	Трисомія 16p	Трисомія 16q
Черепно-лицьові дисморфії		
Доліхоцефалія		+
Коротке та широке перенісся	+	+
Мікрогранатія	+	
Високе піднебіння	+	+
Низько посаджені та деформовані вушні раковини	+	+
Аномалії та вади респіраторного тракту		
Гіпоплазія легень		
Вади серця		
ДМШП	+	
ДМПП	+	+
Тетрада Фалло	+	
ВАП	+	
Аномалії та вади травного тракту		
Атрезія ануса	+	
Дивертикул Меккеля	+	
Аномалії та вади уrogenітальної системи		
Аномалії нирок	+	
Гіпоспадія	+	
Аномалії та вади кістково-м'язової системи		
Сколіоз	+	
Коротка шия	+	+
Воронкоподібна деформація грудної клітки	+	
Крижова ямочка	+	+
Клинодактилія	+	+
Камподактилія	+	+
Синдактилія	+	
Аномалії та вади розвитку інших органів		
Гіпоплазія нігтів	+	
Гіпопластичні соски грудних залоз	+	
Рідке волосся	+	
Єдина пупкова артерія	+	+
Пахвинні кили	+	
Пупкова кила	+	+

Клінічні прояви симптомів у хворих на $upd(16)$ mat досить різноманітні: від нормального фенотипу до вираженої затримки розвитку разом із різними вродженими вадами внутрішніх органів (рис. 68).



Рис. 68. Хвора з $upd(16)$ mat у 2, 4 та 12-літньому віці [Scheuven R. та співавт., 2017]

Водночас вважають, що $upd(16)$ мат не чинить істотний вплив на фенотип, а клінічні особливості викликані мозаїцизмом трисомії 16.

3.1.2.1.1.2.5. Діагностика синдрому трисомії 16

Остаточна пре- та постнатальна діагностика повної трисомії 16 заснована на результатах цитогенетичних досліджень.

Каріотип. Каріотип характеризується наявністю трьох копій хромосоми 16 (рис. 69).



Рис. 69. Каріотип 47, XY+16 у хворі з синдромом трисомії 16 [Chen CP. та співавт., 2021]

Для діагностики мозаїчної форми трисомії 16 рекомендується використовувати FISH-аналіз. Для виявлення UPD застосовується аналіз метилювання імпринтованих генів.

3.1.2.1.1.2.6. Лікування хворих на мозаїчну форму синдрому трисомії 16

Лікування симптоматичне.

3.1.2.1.1.2.7. Медичні фонди синдрому трисомії

Національна організація рідкісних захворювань (National Organization for Rare Disorders – NORDD; <https://rarediseases.org/non-member-patient/disorders-of-chromosome-16-foundation/>).

Рекомендована література

1. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 Mosaicism: a review. *Am J Med Genet.* 1998 Sep 1;79(2):121–33. PMID: 9741470.
2. Chen CP, Chen M, Wang LK, Chern SR, Wu PS, Ma GC, et al. Low-level mosaicism for trisomy 16 at amniocentesis in a pregnancy associated with intrauterine growth restriction and a favorable outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Mar;60(2):345–349. Doi: 10.1016/j.tjog.2021.01.014. PMID: 33678340.
3. Gilbertson NJ, Taylor JW, Kovar IZ. Mosaic trisomy 16 in a live newborn infant. *Arch Dis Child.* 1990 Apr;65(4 Spec No):388–9. Doi: 10.1136/adc.65.4_spec_no.388. PMID: 2337367; PMCID: PMC1590154.
4. Neiswanger K, Hohler PM, Hively-Thomas LB, McPherson EW, Hogge WA, Surti U. Variable outcomes in mosaic trisomy 16: five case reports and literature analysis. *Prenat Diagn.* 2006 May;26(5):454–61. Doi: 10.1002/pd.1437. PMID: 16557642.
5. Nguyen HH, Umapathi KK, Bokowski JW, Hogan K, Hart A, Li MH. Mosaic Trisomy 16 Associated with Left Lung Agenesis, Abnormal Left Arm, and Right Pulmonary Artery Stenosis: Expanding the Phenotype and Review of the Literature. *J Pediatr Genet.* 2020 Nov 23;11(4):324–332. Doi: 10.1055/s-0040–1721136. PMID: 36267861; PMCID: PMC9578782.
6. Scheuvers R, Begemann M, Soellner L, Meschede D, Raabe-Meyer G, Elbracht M, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 [upd(16) mat]: clinical features are rather caused by (hidden) trisomy 16 mosaicism than by upd(16) mat itself. *Clin Genet.* 2017

Jul;92(1):45–51. Doi: 10.1111/cge.12958. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28032339.

7. Su MT, Liang YL, Chen JC, Sun HS, Chang FM, Kuo PL. Non-mosaic uniparental trisomy 16 presenting with asplenia syndrome and placental abruption: a case report and literature review. *Eur J Med Genet.* 2013 Apr;56(4):197–201. Doi: 10.1016/j.ejmg.2013.01.010. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23395980.
8. Wolstenholme J. An audit of trisomy 16 in man. *Prenat Diagn.* 1995 Feb;15(2):109–21. Doi: 10.1002/pd.1970150202. PMID: 7784361.

3.1.2.1.1.3. СИНДРОМ ТРИСОМІЇ 18 (СИНДРОМ ЕДВАРДСА)

Синдром трисомії 18 або синдром Едвардса (trisomy 18 syndrome, Edwards syndrome, ОРРНА #3380) належить до хромосомних захворювань та обумовлений наявністю трьох копій хромосоми 18 у ядрі клітин. Перший опис синдрому був представлений британським генетиком Джоном Хілтоном Едвардсом (John Hilton Edwards) та колегами у 1960 році. У цьому році Девід У. Сміт (David W. Smith) і співавтори довели, що в основі синдрому лежить додаткова хромосома 18.

3.1.2.1.1.3.1. Розповсюдженість синдрому Едвардса

Розповсюдженість трисомії 18 серед живонароджених дітей коливається від 1:3600 до 1:10 000. За частотою зустрічальності трисомія 18 займає друге місце серед аутосомних трисомій. За останні 20 років через збільшення середнього віку породіль відзначається суттєвий приріст рівня загальної поширеності трисомії 18. Трисомія 18 трапляється в 3 рази частіше в осіб із генетичною жіночою статтю, ніж у осіб із генетичною чоловічою статтю.

3.1.2.1.1.3.2. Етіологія синдрому трисомії 18

В основі синдрому Едвардса можуть лежати повна, парціальна та мозаїчна форми трисомії 18. Повна трисомія 18 характеризується наявністю трьох копій хромосоми 18 і зустрічається

у 94 % випадків синдрому Едвардса. Основним механізмом виникнення повної трисомії 18 є мальсегрегація хромосоми 18 у мейозі ооциту. На відміну від інших аутосомних трисомій людини, виникнення яких обумовлено переважно мальсегрегацією в мейозі I, трисомія 18 у 50 % випадків асоційована з нерозходженням у мейозі II гамет матері. Частота виникнення порушень розходження прямо пропорційно асоційована з віком матері. Додаткова хромосома 18 у 90 % випадків має материнське походження. У 10 % випадків додаткова хромосома має батьківське походження як наслідок постзиготичної помилки.

Парціальна трисомія 18 зустрічається у 2 % випадків та характеризується наявністю трьох копій певної ділянки хромосоми 18. Основним механізмом формування парціальної трисомії є транслокації або інверсії хромосоми 18 одного з батьків.

Мозаїчна форма трисомії 18 характеризується одночасною наявністю лінії клітин з нормальним набором хромосом і лінії клітин з трисомією 18. Мозаїчна форма трисомії 18 зустрічається приблизно в 5 % випадків синдрому Едвардса.

3.1.2.1.1.3.3. Патогенез синдрому Едвардса

Вважають, що існує дві критичні області, які зумовлюють формування фенотипу трисомії 18, одна розташовується в межах 12.1–21.2 довгого плеча хромосоми 18, а друга – дистальніше за сегмент 22.33 довгого плеча хромосоми 18.

Наявність додаткової хромосоми 18 призводить до зміни активності експресії 54 генів, розташованих на хромосомі 18, і 759 генів, які локалізуються на інших хромосомах. Найбільша зміна активності експресії характерна для гена амелотину (amelotin – AMTN), розташованого на хромосомі 4, він кодує протеїн, що бере участь у мінералізації кісткової тканини. Зміни експресії генів, пов'язані з додатковою хромосомою 18, впливають на морфологію, проліферацію, диференціювання, виживання клітин. Глобальний дисбаланс експресії генів, індукований додатковою хромосомою 18, зумовлює порушення розвитку нервової сис-

теми, респіраторної, серцево-судинної, травної, сечовидільної, ендокринної, кістково-м'язової систем.

Так, при трисомії 18 відзначається значне посилення активності експресії генів, таких як *GBX2*, *NPTX1*, *MAP2*, що беруть участь у процесі диференціювання нервової тканини *CDH2*, *ZEB1*, *VIM*, асоційованих з епітеліально-мезенхімальним переходом клітин.

Гомеобоксовий протеїн 2 гастрюляції мозку (gastrulation brain homeobox 2 – *GBX2*), ген якого розташований на хромосомі 22, бере участь у розвитку переднього відділу заднього мозку, мозочка та підтримці нормального патерну експресії ключових компонентів організатора межі між середнім та заднім мозком, таких як *FGF8* та *WNT1*. Протеїн *GBX2* є необхідним компонентом механізмів, що регулюють активність нейропіліну 1 (neuropilin 1 – *NRP1*), який як мембранно-пов'язаний протеїн регулює міграцію клітин нервового гребеня. Протеїн *NRP1* експресується в клітинах нервового гребеня, що емігрують з r4, він необхідний для міграції та конденсації нейронів фацио-акустичного ганглію. Порушення міграції клітин нервового гребеня призводить до виникнення дефектів центральної нервової системи, серцево-судинної системи та розвитку черепно-лицьових дисморфій.

Нейрональний пентраксин 1 (neuronal pentraxin 1 – *NPTX1*), ген якого локалізований на хромосомі 17 є членом нейрональної індукції плюрипотентних стовбурових клітин людини. Враховуючи, що протеїн *NPTX1* активує механізми апоптозу нейронів та пригнічує синаптичну пластичність, зміни його вмісту можуть індукувати нейродегенеративні розлади.

Асоційований з мікротрубочками протеїн 2 (microtubule associated protein 2 – *MAP2*), ген якого розташований на хромосомі 12, є ключовим регулятором цитоскелета дендритів нейронів та синаптичної пластичності. Протеїн *MAP2* в основному локалізується в дендритах зрілих нейронів, виснаження його вмісту супроводжується пригніченням утворення нейритів

макронейронів мозочка, а надлишок призводить до змін дендритної архітектури та пригнічення експресії різних синаптичних білків у синаптосомах.

Вважають, що розвиток вад серця у хворих з трисомією 18, принаймні окремо, обумовлений зниженням активності: 1) гена, що кодує гомеобоксний білок короткого росту (*short stature homeobox 2 – SHOX2*), розташованого на хромосомі 3; 2) гена, що кодує фактор транскрипції 5 T-box (*T-box transcription factor 5 – TBX5*), розташованого на хромосомі 12; 3) гена, що кодує кістковий морфогенетичний білок 4 (*bone morphogenetic protein 4 – BMP4*), розташованого на хромосомі 14.

Існують докази, що зміни активності певних генів, індукованих додатковою хромосомою 18, високо асоційовані з порушеннями розвитку кісткової системи. Так, виникнення фронтоназальної дисплазії пов'язане зі зниженням активності експресії гена *SHOX2* та генів, що кодують протеїни гомеобокс *ALX 3, 4 (ALX homeobox – ALX)*, розташованих на хромосомах 1 та 11 відповідно.

Порушення розвитку кінцівок при трисомії 18 асоційовано зі зниженням активності гена, що кодує формін 1 (*formin 1 – FMN1*) та розташованого на хромосомі 15; гена, що кодує ногін (*noggin – NOG*) і розташованого на хромосомі 17; гена, що кодує фактор транскрипції bHLH 1 сімейства твіст (*twist family bHLH transcription factor 1 – TWIST1*) і розташованого на хромосомі 7; і з підвищенням активності гена, що кодує протеїн 2, який експресується похідними серцевого та нервового гребеня (*heart and neural crest derivatives expressed 2 – HAND2*), і розташованого на хромосомі 7.

Розвиток брахідактилії пов'язаний зі зниженою експресією гена *NOG*, полідактилії – зі зниженою експресією *TWIST1* і підвищеною експресією *HAND2*, синдактилії – зі зниженою експресією гена *FMN1*.

Аномальне положення кінцівок асоційовано зі зниженою експресією гена, що кодує компонент 2 механочутливого іонного каналу п'єзотипу (piezo type mechanosensitive ion channel component 2 – PIEZO2) і розташованого на хромосомі 18.

3.1.2.1.1.3.4. Клінічні прояви синдрому Едвардса

Клінічно синдром трисомії 18 характеризується пренатальним дефіцитом розвитку довжини тіла, черепно-лицьовими дисморфіями, вадами розвитку внутрішніх органів, кістково-м'язової системи та постнатальною затримкою психомоторного та когнітивного розвитку (табл. 29).

Таблиця 29

Дисморфії та вади розвитку, які асоційовані з трисомією 18

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади респіраторного тракту	Вади серця	Вади травного тракту	Вади сечовидільної та статеві систем	Вади опорно-рухового апарату
Доліхоцефалія. Нависаюча потилиця. Мікрофтальм. Антимонголоїдний розріз очей. Колобома. Катаракта. Помутніння рогівки. Мікрогенія. Маленький рот. Орофациальне розщеплення	Гілоплазія мозочка. Мальформация Денді-Уокера. Агенезія мозолистого тіла. Полімікрогірія. Розщеплення хребта (spina bifida)	Агенезія або неправильна вильна сегментація правої легені	ДМПП. ДМШП. ВАП. Поліклапанна хвороба серця	Атрезія стравоходу зі трахео-остравохідною норницею. Стеноз ворота. Дивертикул Меккеля	Підковоподібна нирка. Гілоспадія. Мікропеніс. Крипторхізм. Гіпертрофія клітора з гілоплазією великих статевих губ та яєчників. Дисгенезія тонад	Коротка грудина. Аплазія променевої кістки. Гілоплазія кінцівок. Недорозвинені великі пальці. Стопа-гойдалка. Гілоплазія скелетних м'язів

Для хворих на синдром Едвардса характерні як внутрішньоутробна, так і постнатальна затримка фізичного розвитку. У більшості хворих, що вижили, спостерігається виражена затримка психомоторного та розумового розвитку.

На першому році життя визначаються затримка психомоторного розвитку та суттєва м'язова гіпотонія, утруднення при годуванні груддю, гастроєзофагеальний рефлюкс та рецидивна аспірація. З віком м'язовий гіпотонус змінюється на гіпертонус.

Типовими рисами обличчя у хворих на синдром Едвардса є: доліхоцефалія, трикутна форма обличчя, високий і широкий лоб, короткі очні щілини, мікрогнатія, маленькі ніс і рот, дисморфія вушних раковин (нагадують вуха фавна з преаурикулярними мітками), наявність надлишкової шкіри в задній ділянці шиї (рис. 70, 71).



Рис. 70. Зовнішній вигляд дитини із синдромом Едвардса [Cereda A, Carey JC., 2012]



Рис. 71. Черепно-лицьові дисморфії у дитини із синдромом Едвардса [Chen H., 2016]

Примітка: високий лоб, мікро-, ретрогнатія, маленький ніс, диспластичні (вуха «фавна») та низько розташовані вушні раковини, коротка шия, надлишок шкіри на задній поверхні шиї; специфічно стислі кулаки.

Значно рідше трапляються гіпоплазія надбрівних дуг, аномалії очей (помутніння рогівки, мікрофтальмія, колобома, катаракта, глаукома, блакитні склери), епікант, аномально потовщені повіки, довгі чи рідкі вії.

Характерною ознакою синдрому Едвардса вважають особливе положення пальців кистей: пальці стиснуті в кулак так, що вказівний палець перекриває третій палець, а п'ятий палець перекриває четвертий палець (рис. 72).



Рис. 72. Характерне положення пальців кистей у хворого із синдромом Едвардса [Rosa RF. та співавт., 2013]

У хворих із синдромом Едвардса часто зустрічаються брахідактилія, полідактилія, синдактилія. Вважають, що синдактилія другого та третього пальців є знаковим проявом синдрому Едвардса. Нігті зазвичай гіпоплазовані. Також часто зустрічаються п'яткова кістка, що виступає, вроджена плоско-вальгусна деформація стопи за типом «стопа-гойдалки» (вроджена вертикальна таранна кістка або вертикальний талюс) рис. 73.



Рис. 73. «Стопа-гойдалка» у хворого з трисомією 18 [Chen H., 2016]

Деформація стопи за типом «стопи-гойдалки» обумовлена фіксованим дорсальним вивихом головки таранної кістки, зміщенням п'яточної і човноподібної кісток (рис. 74).



Рис. 74. Рентгенограма стопи з вертикальним талюсом 12-денного хлопчика у бічній проєкції [Rubio Et. та співавт., 2019]

Примітка: представлені класичні ознаки «стопи-гойдалки»: опукла п'ята, еквінусне положення таранної кістки та дорсальне зміщення переднього відділу стопи.

Деформація стопи супроводжується своєрідною опуклою формою підошовної поверхні, що і створює ефект «гойдалки».

Специфічність зовнішньому вигляду хворих із синдромом Едвардса надає широка грудна клітка з короткою грудиною, широко розставленими гіпо- або аплазованими сосками. Також досить часто зустрічається омфалоцеле, пупкова кила.

Патогномонічні множинні вади розвитку внутрішніх органів. Агенезії або сегментації правої легені найчастіші вади легень у хворих із синдромом Едвардса. Майже у кожного хворого (понад 90 %) діагностуються вроджені вади серця, такі як: ДМПП, ДМШП, ВАП. З вад розвитку травної системи часто визначаються: атрезії стравоходу, клубової кишки, ануса; трахеостравохідна нориця; дивертикул Меккеля. Також зустрічаються гіпоплазія

жовчного міхура, аномальна дольчастість печінки, гетеротопічно розташована підшлункова залоза, додаткова селезінка, діафрагмальна евертрація, діафрагмальна кила. У хворих із синдромом Едвардса нерідко спостерігаються: а- або гіпоплазія нирок, підковоподібна нирка, гідронефроз, гідроуретер та подвоєння сечоводу. Часто трапляються крипторхізм, гіпертрофія клітора з гіпоплазією великих статевих губ.

У хворих із синдромом Едвардса, які вижили у перші місяці життя, відзначається підвищений ризик розвитку доброякісних та злоякісних пухлин (гепатобластоми, нефробластоми).

Вважають, що у хворих із синдромом трисомії 18 шанс виживання на першому тижні постнатального життя становить 50 %, а вже після одного року життя – не більше ніж 10 %.

3.1.2.1.1.3.5. Діагностика синдрому Едвардса

3.1.2.1.1.3.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Едвардса

При проведенні пренатальної діагностики синдрому трисомії 18 використовують такі ж неінвазивні та інвазивні методи, як при обстеженні хворих на трисомію 13.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Едвардса

1. *Ультразвукова діагностика.* Характерними ультразвуковими ознаками трисомії 18 плода є: багатоводдя, маленьких розмірів плацента, ЗВУР плода, збільшення товщини комірцевої зони, мікроцефалія, мікрофтальмія, а- і гіпоплазія кісток носа, аномалія Денді-Уокера, кисти судинного сплетіння, дефекти нервової трубки, вроджені вади серця, в основному ДМШП, діафрагмальна кила або омфалоцеле, атрезія стравоходу та/або ануса, єдина пупкова артерія, аномалії нирок, аплазія променевої та малогомілкової кісток, стислі кулаки з пальцями, що перекриваються, «стопа-гойдалка».

2. Аналіз позаклітинної фетальної ДНК у сироватці крові матері – NIPT.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Едвардса

При проведенні пренатальної діагностики використовують класичне каріотипування, FISH та CGH.

3.1.2.1.1.3.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Едвардса

Клінічні критерії діагностики синдрому Едвардса наведені в табл. 30.

Таблиця 30

Клінічні критерії діагностики синдрому Едвардса

[Anjum Gandhi, 2015]

Маса тіла при народженні менше ніж 2200 г
Маленька голова відносно всього тіла
Мікрогенія
Розщеплення верхньої губи та/або твердого піднебіння
Неправильний прикус та неправильна форма обличчя дитини
«Стопа-гойдалка»
Вроджена клишоногість
Перетинки на пальцях ніг або синдактилія пальців
Низько посаджені вушні раковини
Мікрофтальмія, анофтальмія, вузькі очні щілини
Колобома, катаракта
Стиснені пальці кисті, спостерігається нерівне їх розташування в кулачку
Пупкова чи пахвинна кила

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Основними клінічними ознаками синдрому Едвардса вважають: ЗВУР, доліхоцефалію з потилицею, що нависає, мікрогенію, специфічне згинання пальців кисті, множинні вади внутрішніх органів.

Методи постнатальної діагностики синдрому Едвардса:

1. *Цитогенетичні методи дослідження.* Ідентифікація трьох копій хромосоми 18 за допомогою каріотипування дозволяє встановити остаточний діагноз синдрому Едвардса.

2. *Каріотип.* Каріотип, який спостерігається при синдромі Едвардса, наведений на рис. 75.



Рис. 75. Каріотип 47, XY, +18 у хворого на синдром Едвардса [Batees H., Altirkawi KA., 2014]

Останнім часом для діагностики синдрому Едвардса також використовують FISH та aCGH.

3.1.2.1.1.3.6. Лікування хворих на синдром Едвардса

Лікування симптоматичне.

3.1.2.1.1.3.7. Медичні фонди синдрому трисомії 18

Валентин АРАС, Асоціація портерів хромосомних аномалій (Valentin APAC, Association de Porteurs d'Anomalies

Chromosomiques; <https://www.helloasso.com/associations/valentin-arac>).

Товариство реєстрації та дослідження хромосоми 18 (Європа) (Chromosome 18 Registry and Research Society (Europe); <https://www.chromosome18eur.org>).

Ресурс «Трисомія 18, синдром Едвардса» (Trisomy 18 Edwards Syndrome Resources; <https://www.floridahealth.gov/programs-and-services/people-with-disabilities/bright-expectations/conditions/trisomy-18-edwards-syndrome.html>).

Фонд трисомії 18 (Trisomy 18 Foundation; <https://trisomy18.org/>).

LEONA e.V. (LEONA e.V. – Verein für Eltern chromosomal geschädigter Kinder; <https://www.leona-ev.de/start/>).

Рекомендована література

1. Albizua I, Chopra P, Sherman SL, Gambello MJ, Warren ST. Analysis of the genomic expression profile in trisomy 18: insight into possible genes involved in the associated phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2020 Jan 15;29(2):238–247. Doi: 10.1093/hmg/ddz279. PMID: 31813999.
2. Batees H, Altirkawi KA. Trisomy 18 syndrome: Towards a balanced approach. *Sudan J Paediatr.* 2014;14(2):76–84. PMID: 27493408; PMCID: PMC4949802.
3. Benson J, Stewart C, Kenna MA, Shearer AE. Otolaryngologic Manifestations of Trisomy 13 and Trisomy 18 in Pediatric Patients. *Laryngoscope.* 2023 Jun;133(6):1501–1506. Doi: 10.1002/lary.30350. Epub 2022 Aug 18. PMID: 37158261; PMCID: PMC10169904.
4. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Oct 23;7:81. Doi: 10.1186/1750–1172–7–81. PMID: 23088440; PMCID: PMC3520824.
5. Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.* Humana Press. 2016. 1068 p.
6. Hervé B, Coussement A, Gilbert T, Dumont F, Jacques S, Cuisset L, et al. Aneuploidy: the impact of chromosome imbalance on nuclear organization and overall genome expression. *Clin Genet.* 2016

- Jul;90(1):35–48. Doi: 10.1111/cge.12731. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27283765.
7. Kepple JW, Fishler KP, Peebles ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2021 Apr;185(4):1294–1303. Doi: 10.1002/ajmg.a.62097. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33527722.
 8. Roberts W, Zurada A, Zurada-Zielińska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of trisomy 18. *Clin Anat*. 2016 Jul;29(5):628–32. Doi: 10.1002/ca.22725. Epub 2016 May 3. PMID: 27087248.
 9. Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr*. 2013 Jan-Mar;31(1):111–20. English, Portuguese. Doi: 10.1590/s0103–05822013000100018. PMID: 23703053.
 10. Wang J, Chen Z, He F, Lee T, Cai W, Chen W, et al. Single-Cell Transcriptomics of Cultured Amniotic Fluid Cells Reveals Complex Gene Expression Alterations in Human Fetuses With Trisomy 18. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Mar 22;10:825345. Doi: 10.3389/fcell.2022.825345. PMID: 35392164; PMCID: PMC8980718.
 11. Xing K, Cui Y, Luan J, Zhou X, Shi L, Han J. Establishment of a human trisomy 18 induced pluripotent stem cell line from amniotic fluid cells. *Intractable Rare Dis Res*. 2018 May;7(2):94–99. Doi: 10.5582/irdr.218.01038. PMID: 29862150; PMCID: PMC5982630.

3.1.2.1.1.4. СИНДРОМ ТРИСОМІЇ 21 (СИНДРОМ ДАУНА)

Синдром трисомії 21 або синдром Дауна (trisomy 21 syndrome, Down syndrome (DS); ОРНА # 870) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить наявність трьох копій хромосоми 21 в ядрі клітин. Синдром трисомії 21 вперше був описаний англійським лікарем Джоном Ленгдоном Дауном (John Langdon Down) в 1866 році під назвою «монголоїдна ідіотія». Джон Ленгдон Даун визначив назву синдрому «монголоїдна ідіотія», з огляду на поєднання двох основних ознак захворювання – характерного лицьового фенотипу, що нагадує зовнішній вигляд представників монголоїдної раси, згідно з расовою класифікацією Йоганна Фрідріха Блюменбаха (Johann Friedrich Blumenbach),

та розумової відсталості. Поява методів каріотипування дозволила французькому педіатру Марті Готьє (Marthe Gautier) в 1959 році встановити, що причиною DS є трисомія 21. Протягом понад п'ятдесяти років першовідкривачами причинно-значущої хромосомної аберації DS вважали колегу Марти Готьє педіатра Жерома Жан Луї Марі Лежена (Jerome Jean Louis Marie Lejeune) та шотландську генетикину Патрісію Енн Джейкобс (Patricia Ann Jacobs). Французька федерація генетики людини у 2014 році відновила історичну справедливість, нагородивши Марту Готьє Гран-прі за відкриття хромосомної причини синдрому Дауна.

3.1.2.1.1.4.1. Розповсюдженість синдрому Дауна

Розповсюдженість трисомії 21 серед людської популяції коливається від 1:319 до 1:1000. Вік матері при зачатті є основним фактором, який визначає ризик виникнення трисомії 21, як і для всіх аутосомних трисомій людини. Чим старшою є жінка на момент зачаття, тим вищий ризик виникнення трисомії в її дитини.

Треба зазначити, що трисомія 21 виникає значно рідше, ніж інші аутосомні трисомії, і характеризується вищим рівнем постнатального виживання хворої дитини. Вважають, що виживання хворих із трисомією 21 обумовлена певною групою генів хромосоми 21 (human chromosome 21 – HSA21).

3.1.2.1.1.4.2. Етіологія синдрому трисомії 21

Розрізняють повну, парціальну та мозаїчну форми синдрому Дауна. Причиною повної форми трисомії 21 є наявність трьох копій HSA21, парціальної – трьох копій частини хромосоми 21 у всіх клітинах організму, мозаїчної форми – одночасна наявність клітинної лінії з трьома копіями HSA21 і клітинної лінії з нормальним набором хромосом.

Основним механізмом виникнення трисомії 21 є нерозходження хромосоми 21 у мейозі.

Повна трисомія 21 відзначається у 95 % хворих на DS і є результатом помилки мейозу I (~ 66 %) або мейозу II (~ 21 %) у матері; мейозу I (~3 %) або мейозу II (~5 %) у батька.

Причинами парціальної трисомії 21 можуть бути робертсонівська транслокація, ізохромосома та кільцева хромосома. Робертсонівська транслокація відзначається у 5 % хворих на DS. Довге плече HSA21 зазвичай прикріплене до хромосоми 14 – rob(14;21), але може бути прикріплене і до хромосоми 21 – rob(21;21). Ізохромосома 21 трапляється приблизно в 2–4 % випадків DS. Мозаїцизм по трисомії 21 виявляється приблизно у 2 % хворих на DS і виникає через помилку мітозу.

3.1.2.1.1.4.3. Патогенез синдрому Дауна

Згідно з даними консорціуму картування та секвенування хромосоми 21, на HSA21 розташовано підтверджених 225 білоккодуєчих, 423 білок-некодуєчих генів і 184 псевдогени. Критична область DS (Down syndrome critical region – DSCR) містить близько 30 генів, які несуть відповідальність за формування основних фенотипових проявів DS. Область DSCR розділена на десять регіонів і розташована на ділянці від сегмента 22.1 до сегмента 22.3 довгого плеча HSA21. Вважають, що три копії DSCR зумовлюють редукцію довжини тіла, розумову відсталість, затримку психомоторного розвитку, формування епіканту, монголоїдного розрізу очних щілин, плям Брушфільда, макроглосії, вроджених вад серця, мавпячої складки на долонях, м'язової гіпотонії та гіперрухливості суглобів. Однак дослідження парціальних трисомій показало, що у всіх хворих з DS обов'язково в трьох копіях присутній відносно короткий відрізок від 37 929 229 до 37 975 580 пар нуклеотидних основ, розташований в сегменті q22.13 хромосоми 21, який не містить жодного гена. У осіб, які не мають трьох копій цього фрагмента HSA21, не визначається DS-фенотип.

Присутність трьох копій HSA21 суттєво змінює профіль розвитку всіх органів та систем. На сьогодні запропоновано три

гіпотези (втрати хромосомного балансу, ефекту генної дози та порушення ядерної організації), які пояснюють вплив додаткової HSA21 на ембріогенез та фенотипові прояви DS. Згідно з гіпотезою втрати хромосомного балансу наявність додаткової HSA21 призводить до дисбалансу активності експресії різних генів, що зумовлює аномальний розвиток органів та систем. Положення гіпотези ефекту генної дози постулює, що виникнення фенотипових аномалій визначає дозовий дисбаланс генів HSA21. Гіпотеза порушення ядерної організації передбачає, що наявність додаткової HSA21 призводить до змін у ядерній організації генетичного матеріалу, які зумовлюють порушення патерну глобальної експресії генів.

Асоціація фенотипових ознак DS та генів HSA21 наведена в табл. 31.

Таблиця 31

Асоціація фенотипових ознак синдрому Дауна та генів HSA21

Фенотипові ознаки DS	Гени HSA21
Розумова відсталість	APP, BACE2, CBS, DOP1B, DSCAM, DYRK1A, NRIP1, SIM2, SUMO3, SYNJ1
Затримка психомоторного розвитку	APP, DYRK1A, ITSN1, PKNOX1, RCAN1, SYNJ1, TTC3
Макрогlossenія	HOXB
Аномалії респіраторного тракту	APP, COL4A3, COL6A1, COL18A1, DSCR1, OXB, PCNT, RCAN1, TIMP3
Вади серця	COL6A1, COL6A2, RCAN1, RUNX1, ZNF295
Гострі респіраторні інфекції	IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2
Рак та лейкоз	DSCAM, ERG, ETS2, RCAN1, RUNX1

Розумова відсталість, затримка психомоторного розвитку та церебральна атрофія у хворих з DS асоційовані з гіперпродукцією попередника β -амілоїду APP, який локалізується на клітинній мембрані нейронів головного мозку та β -секретази (beta-secretase 2 – BACE2). Надмірна продукція BACE2 обумовлює високу інтенсивність протеолітичного розщеплення

мембранно-пов'язаного APP, в результаті якого утворюється численна маса різноманітних β -амілоїдних пептидів (A β). Молекули різних ізоформ – амілоїдних пептидів можуть містити від 39 до 43 амінокислотних залишків. Перші ознаки надмірної генерації A β -пептидів у нейронах головного мозку плода з DS визначаються вже на 28-му тижні гестації.

Одна частина A β -пептидів, що утворилися, потрапляє в міжклітинний простір, а інша їх частина інтерналізується нейронами.

Підвищення концентрації A β -пептидів у міжклітинному просторі сприяє переходу його мономерних форм в олігомерні та фібрилярні форми. Олігомери A β -пептидів, розташовані в міжклітинному просторі, взаємодіють з різноманітними рецепторами мембрани нейронів і мають прямий токсичний вплив на нейрони, що призводить до втрати синапсів.

Зниження щільності нейрональних синапсів, індуковане олігомерами A β -пептидів, спостерігається на ранніх стадіях нейродегенеративного процесу і високо пов'язане з рівнем когнітивного дефіциту. Також сольотабні олігомери A β -пептидів інгібують довготривалу потенціацію гіпокампа, викликаючи порушення функціонування механізмів пам'яті. Ідентифіковано понад 20 кандидатів на роль нейронних рецепторів, які мають афінитет до A β -пептидів, у тому числі ацетилхолінові, адренергічні, глутаматні та інші. Загалом активація безлічі рецепторів A β -пептидами спричиняє стрес ендоплазматичного ретикулуму та мітохондріальну дисфункцію нейронів. Крім рецепторспецифічної взаємодії з олігомерами, A β -пептиди можуть зв'язуватися з мембранами нейритів неспецифічним чином.

Асоційовані олігомери A β -пептидів з мембраною нейритів індукують у місці свого прикріплення утворення A β -пептидних фібрил. Поверхня A β -пептидних фібрил, пов'язаних з нейроновими нейритами, використовуючи різні молекулярні кофактори тканини головного мозку, каталізує утворення нових фібрил, формуючи амілоїдні дифузні відкладення, які поступово прогресують.

сують до нейритних бляшок. Своєю чергою бляшки викликають дистрофію нейритів та індукують розвиток нейрозапалення. Ініціація нейрозапалення пов'язана із α -секретазою деградацією APP, що обумовлює утворення амілоїдного пептиду, який має здатність активувати в мікроглії продукцію прозапального IL-1 β . Індуковані бляшками дистрофічні зміни нейритів лежать в основі порушень пам'яті та навчання. У хворих з DS A β -відкладення з'являються вже в період раннього дитячого віку, а до двадцяти-, тридцятирічного віку у цих хворих A β -пептиди систематично відкладаються у вигляді дифузних бляшок.

Інтерналізовані нейронами A β -пептиди акумулюються в ендосомах та лізосомах клітини. Накопичення A β -пептидів призводить до значного збільшення розмірів ендосом та пригнічення їх функціональної активності. Дестабілізація ендосом індукує розвиток як мітохондральної дисфункції, так і оксидативного стресу нейронів. Підвищені рівні внутрішньоклітинного вмісту A β -пептидів викликають гіперфосфорилування тау-білка, що асоціюється з мікротрубочками (microtubule associated protein tau – MAPT).

При фізіологічних умовах у нейронах головного мозку протеїн MAPT стимулює складання молекул тубуліну в мікротрубочки цитоскелета клітини, тим самим підтримуючи функціонування везикулярного транспорту та сприяючи подовженню нейронних відростків. Гіперфосфорилування протеїну MAPT супроводжується втратою його здатності вбудовувати молекули тубуліну в архітектуру мікротрубочок, що призводить до деградації мікротрубочок та колапсу транспортної системи клітини.

Таким чином, гіперфосфорильований MAPT індукує загибель нейронів, що неодмінно знижує потенцію когнітивних здібностей. Певна частина молекул солютабного гіперфосфорильованого MAPT полімеризується у високоагреговані парні спіральні філаменти та нейрофібрилярні клубки. Нейрофібрилярні клубки, локалізуючись у цитоплазмі виключно перикаріону клітини,

зміщуючи внутрішньоклітинні органели, порушують внутрішню просторову організацію нейронів і пригнічують механізми аутофагії. Низька активність аутофагії зумовлює акумуляцію в цитоплазматичному просторі нейронів дисфункціональних органел та неправильно фолдованих протеїнів. У певний момент нейрофібрилярні клубки та пов'язані з ними внутрішньоклітинні патологічні зміни призводять до закономірної загибелі клітини. Загибель нейронів супроводжується вивільненням А β -пептидів, нейрофібрилярних клубків, лізосомальних протеаз, шаперонів, які включаються до формування бляшок. Пептиди А β та MAPT вважають ключовими молекулярними факторами патогенезу нейродегенерації при хворобі Альцгеймера, які відіграють роль «тригера» та «кулі» відповідно.

Вважають, що аномальна агрегація протеїнів MAPT відіграє критичну роль у розвитку деменції при DS. Необхідно наголосити, що нейропатологічні зміни, характерні для хвороби Альцгеймера, спостерігаються майже в усіх хворих на DS, які досягли сорокарічного віку.

Підвищення експресії генів β -синтази цистатіоніну (cystathionine beta-synthase – CBS), протеїну 1, що взаємодіє з ядерним рецептором (nuclear receptor interacting protein 1 – NRIP1), малого убіквітин-подібного модифікатора 3 (small ubiquitin like modifier 3 – SUMO3), що спостерігається при DS, асоційовано також з розвитком когнітивної недостатності. Вважають, що надекспресія цих генів індукує мітохондріальну дисфункцію, зумовлюючи посилення апоптотичної загибелі нейронів.

Показано, що порушення пам'яті та дефекти навчання у хворих на DS асоційовані з генами молекули клітинної адгезії синдрому Дауна (Down syndrome cell adhesion molecule – DSCAM) та білка лейцинового zipperа DOP1, подібного до протеїну В (DOP1 leucine zipper like protein B – DOP).

Молекула DSCAM як представник суперсімейства імуноглобулінів являє собою рецептор наведення, що регулює на-

цілювання і розгалуження аксонів. Також молекула DSCAM стимулює фосфорилування p21 активованої кінази 1 (p21 (RAC1) activated kinase 1 – PAK1), яка відіграє ключову роль у розвитку кори головного мозку, регулюючи проліферацію нейрональних попередників та синаптогенез. Надекспресія DSCAM призводить до активації кінази PAK1, яка зі свого боку пригнічує кофілін, що виконує функцію актин-деполімеризуючого фактору. Неактивний кофілін у трисомних нейронах не індукує деполімеризацію актину, що призводить до порушення утворення та/або припинення елонгації нейритів. Надлишок DSCAM порушує націлювання аксонів, зумовлюючи дезорганізацію нейронних мереж. Інгібування DSCAM/PAK1-асоційованого сигнального шляху за допомогою CRISPR/Cas9 або прямих інгібіторів DSCAM в ембріонів із трисомією 21 експериментальних тварин відновлює нейрогенез.

Вважають, що порушення когнітивної сфери, що спостерігається у хворих на DS, пов'язані з підвищеною експресією і деяких інших генів, таких як ген кінази 1A, регульованої фосфорилуванням тирозину, з подвійною специфічністю (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1 – DYRK1A); ген регулятора кальциневрину (regulator of calcineurin 1 – RCAN1), ген синаптоянина 1 (synaptojanin 1 – SYNJ1) і ген однонаправленого гомолога 2 (single-minded homolog 2 – SIM2), продукти яких є молекулярними компонентами механізмів пам'яті.

Надактивність кінази DYRK1A, змінюючи активність нейрон-рестриктивного сайленсерного фактору (RE1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor – REST/NRSF), порушує зростання дендритів і як наслідок пригнічує синаптичну пластичність головного мозку.

У трансгенних мишей з трьома копіями гена *Dyrk1a* відзначаються затримка розвитку нервової системи, зниження синаптичної пластичності мозку, порушення пам'яті та значні труднощі у навчанні. Надекспресія гена *DYRK1A* асоційована не лише із затримкою когнітивного розвитку та ранньою маніфестацією

нейродегенеративних процесів, а й із формуванням вад серця. Продемонстровано, що терапія інгібітором DYRK1A – галлат епігаллокатехіном (epigallocatechine gallate – EGCG) призводить до підвищення рівня зорової пам'яті, відновлення адаптивної поведінки, поліпшення контролю маси тіла у хворих на DS.

Регулятор кальциневрину RCAN1, який високо експресується в тканинах головного мозку, серця та скелетних м'язів при трисомії 21, інгібує вплив на Ca^{2+} /кальмодулін-залежну протеїнофосфатазу (protein phosphatase – PPP) – кальциневрин. З огляду на те що кальциневрин регулює синаптичну пластичність, пригнічення його активності протеїном RCAN1 викликає клінічно значуще зниження рівня розумових здібностей. У трансгенних мишей з надекспресією гена *Rcan1* розвиваються аномальні структури гіпокампа, нездатні підтримувати довготривалу потенціацію, що призводить до зниження рівня запам'ятовування та виникнення труднощів у навчанні. Протеїн RCAN1, незалежно від кальциневрин-асоційованого сигнального шляху, бере участь у гомеостазі мітохондрій, регуляції циркадіанного ритму та термогенезу. Надлишок продукції RCAN1 сприяє розвитку ожиріння.

Затримка психомоторного розвитку асоційована з підвищеною активністю експресії генів HSA21, таких як ген гомеобоксового протеїну 1 PBX/knotted 1 (PBX/knotted 1 homeobox 1 – PKNOX1) і ген убіквітинлігази E3, що містить домен 3 тетратрикопептидного повтору (tetraatricopeptide repeat domain 3 – TTC3).

Надекспресія гена *PKNOX1* в головному мозку плода з DS експериментальних тварин безпосередньо індукує посилення продукції протеїну 7, що зв'язує жирні кислоти (fatty acid binding protein 7 – FABP7). Гіперпродукція FABP7 порушує як міграцію незрілих нейронів у шари кори головного мозку, що викликає затримку психомоторного розвитку, так і формування структур у гіпокампі, що призводить до розладів пам'яті та поведінки.

Протеїн TTC3, ген якого розташований на сегменті 21q22.2 хромосоми 21, являє собою убіквітинлігазу E3 і як компонент

системи контролю якості протеїнів (protein quality control – PQC) бере участь у процесі деградації неправильно фолдованих білків. Убіквітинлігаза E3 як кошаперон забезпечує селективне убіквітинилування неправильно фолдованих білків, готуючи їх до наступної протеасомної деградації. При надмірній концентрації молекули протеїну TTC3 формують нерозчинні молекулярні агрегати як у цитоплазмі, так і ядрі нейронів. Агрегація протеїнів TTC3 призводить до появи пов'язаних молекул TTC3, які спричиняють цитотоксичні ефекти, та зниження концентрації її солітабних форм, що обмежує ефективність функціонування PQC, сприяючи акумуляції неправильно фолдованих білків. Агрегація молекул протеїну TTC3 та акумуляція неправильно фолдованих білків індукують виникнення дендритних, синаптичних аномалій нейронів і зумовлюють зниження розумової активності.

Надекспресія TTC3 супроводжується посиленням деградації протеїнкінази B (protein kinase B – PKB, AKT) та каталітичної субодиниці ДНК-полімерази γ (DNA polymerase γ – POLG). Дефіцит AKT призводить до пригнічення сигнального шляху, асоційованого з P13-кіназою (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase – P13K), а недостатність POLG порушує реплікацію та репарацію мітохондріальної ДНК (мтДНК).

Зниження активності AKT/P13K-асоційованого сигнального шляху гальмує проліферацію, диференціювання попередників нейронних клітин та індукує молекулярні механізми апоптотичної загибелі нейронів.

Необхідно наголосити, що POLG – це єдина мітохондріальна ДНК-полімераза, що забезпечує реплікацію мтДНК. Відомо, що делеції гена *POLG* асоційовані з розвитком ряду синдромів міоцереброгепатопатій: Альперса-Гуттенлохера (Alpers-Huttenlocher syndrome); мітохондріальної рецесивної атаксії (mitochondrial recessive ataxia syndrome); сенсорної атаксії, невропатії, дизартрії та офтальмоплегії (sensory ataxia, neuropathy, dysarthria and ophthalmoplegia); міоклонічної епілепсії, міопатії, сенсорної

атаксії (myoclonic epilepsy, myopathy, sensory ataxia); мітохондріальної спиноцеребелярної атаксії з епілепсією (mitochondrial spinocerebellar ataxia with epilepsy); прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії (progressive external ophthalmoplegia); сенсорної атаксії або без неї, нейропатії, дизартрії та офтальмоплегії (sensory ataxia, neuropathy, dysarthria and ophthalmoplegia).

Дефіцит POLG блокує протеїновий імпорт у мітохондрії, індуюючи мітохондріальну дисфункцію та активуючи механізми мітофагії у нейронах. Посилення активності аутофагії мітохондрій призводить до припинення елонгації нейритів, загибелі нейронів, а отже до затримки психомоторного та розумового розвитку у хворих на DS.

Таким чином, трисомія 21, забезпечуючи гіперекспресію певного спектра генів нейронів та їх попередників, супроводжується порушенням нейрогенезу та розвитком церебральної атрофії, що характеризується зниженням маси головного мозку та витонченням кори головного мозку, зумовлюючи затримку психомоторного розвитку та розумову відсталість. Нейродегенерація у хворих на DS асоційована з ранньою маніфестацією хвороби Альцгеймера.

Необхідно зазначити, що гіперактивність IFN-асоційованих сигнальних шляхів у різних популяціях імунних клітин є характерною ознакою DS. Висока частота гострих респіраторних інфекцій пов'язана з гіперекспресією генів рецепторів інтерферону (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *IFNGR2*). Підвищена експресія IFN I типу у відповідь на взаємодію з вірусними агентами збільшує ризик розвитку летальних легеневих бактеріальних інфекцій у хворих на DS. Респіраторні розлади є однією з найчастіших причин смерті дітей із DS.

Розвитку респіраторних інфекцій також сприяють особливості будови дихальної системи, асоційовані з трисомією HSA21 (табл. 32).

Таблиця 32

Аномалії респіраторного тракту та асоційовані з ними гени

DS- асоційовані аномалії	Молекулярні механізми
Ларингомаляція	Гіперметилування <i>HOXB</i> кластера
Вузкий просвіт трахеї, трахеомаляція	Гіперметилування <i>HOXB</i> кластера
Циліопатії / підвищене виділення слизу	↑ <i>PCNT</i>
Гіпоплазія легень	↑ <i>COL6A1</i>
Легенева гіпертензія	↑ <i>APP, COL4A3, COL18A1, DSCR1, RCAN1, TIMP3</i>
Лімфангіектазія	↑ <i>SHH, VEGF-A, PDG-B</i> ↓ <i>FOXC2</i>

Формування макроглотії, аномалій верхніх дихальних шляхів у хворих на DS пов'язують з результатом епігенетичних модифікацій гомеобоксового кластера *HOXB* (*homeobox B cluster*).

Синдром Дауна через гіпопластичність легеневої тканини пов'язаний з високою ймовірністю розвитку пневмоній. Встановлено, що надмірна експресія генів *COL6A1*, обумовлена трисомією 21, порушує розвиток легеневої тканини.

Зміна активності експресії генів *DSCAM*; *RCAN1*, колагенів A1, A6 (*COL6A1, COL6A2*), фактору транскрипції *RUNX1* (family transcription factor 1 – *RUNX1*), які картуються на хромосомі 21, зумовлює розвиток вроджених вад серця у хворих з DS.

Надмірна експресія *RCAN1* викликає активацію експресії генів (*ADAMTS5, APP, COL6A1, COL6A2, COL18A1, COL5A1, ECM2, FN1, FBLN1, VCAN*), що кодують протеїни екстрацелюлярного матриксу; та пригнічує експресію генів матриксних металопептидаз (*MMP1, MMP2, MMP9, MMP19*). Надмірна продукція колагенів *COL6A1, COL6A2* порушує формування атріовентрикулярної перегородки та вивідного тракту лівого шлуночка. Колаген VI типу є мікрофібрилярним компонентом екстрацелюлярного матриксу, що зв'язує та закріплює клітини в певному місці траєкторії міграції. Надлишок продукції *COL6* призводить до збільшення його пулу в екстрацелюлярному ма-

триксі та порушення міграції фібробластів, що гальмує формування атріовентрикулярної перегородки. У хворих з DS гіперпродукція COL6 супроводжується збільшенням площі міжшлуночкової перегородки, зайнятої мембранозною тканиною та виникненням дефектів атріовентрикулярної перегородки.

Крім генів, пов'язаних з HSA21, у формуванні вад серця беруть участь гени інших аутосом, такі як ген протеїну, що містить багатий цистеїном EGF-подібний домен 1 (cysteine rich with EGF like domains 1 – CRELD1), ген фібуліна 2 (fibulin 2 – FBLN2), ген frizzled-спорідненого білка (frizzled related protein – FRZB) та ген фактору транскрипції, що зв'язується з послідовністю GATA (GATA binding protein 5 – GATA5). Гени *CRELD1*, *FBLN2* розташовані на хромосомі 3, ген *FRZB* – на хромосомі 2, ген *GATA5* – на хромосомі 20.

Зміна продукції колагенів також є основою розвитку системної сполучнотканинної дисплазії.

Підвищення експресії деяких генів HSA21 асоційовано з ризиком розвитку психічних, неопластичних захворювань у хворих з DS (табл. 33).

Таблиця 33

Гени HSA21, асоційовані з ризиком розвитку хвороби Альцгеймера та гострого лейкозу

Гени HSA21	Асоційовані клінічні прояви
APP	Ранній розвиток хвороби Альцгеймера
RCAN1	Хвороба Альцгеймера
<i>HMGN1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ETS2</i> , <i>ERG</i>	В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз

Примітка: *HMGN1* (high mobility group nucleosome binding domain 1) – протеїн, що містить домен 1 зв'язування нуклеосом групи високої рухливості; *ETS2* (ETS proto-oncogene 2, transcription factor) – ETS протронкоген 2, *ERG* (*ERG* orthologs from apes) – мавпячий ортолог *ERG*.

Спочатку передбачалося, що з виникнення DS-фенотипу достатньо експресії трьох копій сукупності генів, розміщених на DSCR HSA21. Однак у подальшому доведено, що фенотипові прояви DS асоційовані не лише з надмірною експресією генів

HSA21, але й зі зміною активності експресії генів, розташованих на інших аутосомах.

Трисомія 21 супроводжується зміною активності транскрипції 968 генів, з яких тільки 23 розташовані на HSA21, а 945 – на інших хромосомах. Причому кількість генів, у яких спостерігається підвищена експресія, значно менша, ніж генів, у яких відзначається знижена активність експресії. Дисбаланс глобальної експресії геному, індукований додатковою HSA21, асоційований з порушенням розвитку нервової, серцево-судинної, травної, гемопоетичної, кістково-м'язової системи.

Гени, у яких відзначається підвищена експресія, в основному пов'язані з порушеннями когнітивної функції, у той час як гени, що відрізняються зниженою експресією у хворих на DS, значною мірою асоційовані з ризиком розвитку інфекцій респіраторного тракту, сечовивідних шляхів, обструктивних захворювань дихальної системи, цукрового діабету, неопластичних процесів.

Наприклад, підвищення експресії гена лейкоцитарного імуноглобулін-подібного рецептора (leukocyte immunoglobulin like receptor A5 – LILRA5), розташованого на хромосомі 18, індукує мітохондріальну дисфункцію, розвиток якої зумовлює посилення апоптотичної загибелі нейронів, а отже розвиток когнітивної недостатності.

У той час як зниження експресії гена *CRELD1* у хворих з DS асоційовано з порушенням формування атріовентрикулярної перегородки. Ген *CRELD1* кодує молекулу клітинної адгезії, яка бере участь у кардіогенезі. Протеїн *CRELD1* контролює утворення перегородок та клапанів на ранній стадії розвитку серця, регулюючи дефосфорилування ядерного фактору активованих Т-клітин (nuclear factor of activated T cells – NFATC1). Показано, що активність експресії NFATC1 жорстко пов'язана із формуванням атріовентрикулярної перегородки. Дефіцит *CRELD1*-асоційованої активації NFATC1 при DS порушує формування атріовентрикулярної перегородки, спричиняючи ви-

никнення її морфологічних дефектів. Необхідно підкреслити, що зниження експресії гена *CRELD1* у міокардіоцитах, де він контролює моделювання екстрацелюлярного матриксу та трабекул, призводить до гіпоплазії міокарда.

Також при DS відзначається надгенерація мікроРНК (miR-155, miR-802, miR-125b-2, let-7c та miR-99a). Надлишок цих мікроРНК, змінюючи активність різних факторів транскрипції, що беруть участь у морфогенезі серцевої трубки, призводить до незавершеного формування структур серця.

Глобальне порушення експресії генів при DS також опосередковані епігенетичними змінами. Ідентифіковано 652 значущих динуклеотиди CpG та 1 052 області диференціального метилювання, які асоційовані з DS, у тому числі значне гіперметилювання у промоторних областях генів *RUNX1* та *FLI1*.

3.1.2.1.1.4.4. Клінічні прояви синдрому Дауна

Клінічно синдром трисомії 21 характеризується широким спектром ознак та симптомів, таких як: розумова відсталість, порушення психомоторного розвитку, черепно-лицьові дисморфії, системна дисплазія сполучної тканини, вроджені вади розвитку (табл. 34).

Таблиця 34

Дисморфії та вади розвитку, які асоційовані з трисомією 21

Черепно-лицьові дисморфії	Пороки центральної нервової системи	Вади серця	Вади травного тракту	Вада статеві системи	Вади опорно-рухового апарату	Гематологічні порушення
Брахіцефалія. Плоский профіль обличчя. Місячне обличчя. Плоска потилиця. Гіпотелоризм очних яблук. Монголоїдний розріз очних щілин. Епікант. Маленький ніс. Плоска спинка носа. Мікрогнатія. Великих розмірів і висунутий назовні язик. Деформовані зменшені у вертикальному напрямку вухні раковини з розширеним завитком	Нейросенсорна приглухуватість	ДМПП. ДМШП. ВАП. Тетрада Фалло	Атрезія або стеноз дванадцятипалої та тонкої кишки. Кі ль ц е - п о д і б н а підшлункова залоза. Атрезія ануса. Х в о р о б а Гіршпрунга	Крипторхізм	Затримка розвитку довжини тіла. Коротка шия. Деформація грудної клітки. Брахідактилія. Короткі та широкі кисті. Клинодактилія мізинців. Гіпоплазія середньої фаланги 5-го пальця кисті. Сандалеподібна щілина	Нейтрофілія. Тромбоцитопенія. Поліцитемія. Т р а н з и т о р н е мієлопроліферативне захворювання. Гострий мегакаріоцитарний лейкоз. Гострий лімфобластний лейкоз

Патогномонічні фенотипові ознаки DS за частотою зустрічальності можна подати в такій послідовності:

1. Місяцеподібне обличчя, плоский профіль обличчя (90 %).
2. Брахіцефалія (збільшення значення співвідношення фронтального та сагітального розміру черепа вище за 0,8 внаслідок збільшення фронтального розміру) (81 %).
3. Шкірна складка на шиї у новонароджених (81 %).
4. Епікант (вертикальна шкірна складка, що прикриває медіальний кут очної щілини) (80 %).
5. Гіпермобільність суглобів (80 %).
6. Плоска потилиця (78 %).
7. Короткі кінцівки (70 %).
8. Катаракта (яка розвивається у віці старше за 8 років) (66 %).
9. Відкритий рот (у зв'язку з низьким тонусом м'язів та особливою будовою піднебіння) (65 %).
10. Аномалії зубів (65 %).
11. Плоске перенісся (52 %).
12. Борозенчастий язик (50 %).

Іншими поширеними аномаліями при DS є: гідроцефалія, розщеплення піднебіння, синдактилія, полідактилія, клишоногість, редукція кінцівок, діафрагмальна кила, гіпоспадія.

Черепно-лицьові дисморфії, такі як: брахіцефалія, місяцеподібне обличчя, плоский профіль обличчя, монголоїдний розріз очних щілин, гіпотелоризм очних яблук, епікант, маленький ніс із запалим переніссям, відкритий рот з висунутим назовні борозенчастим язиком, – надають специфічного характерного і легко впізнаваного виду хворим із DS (рис. 76, 77, 78).

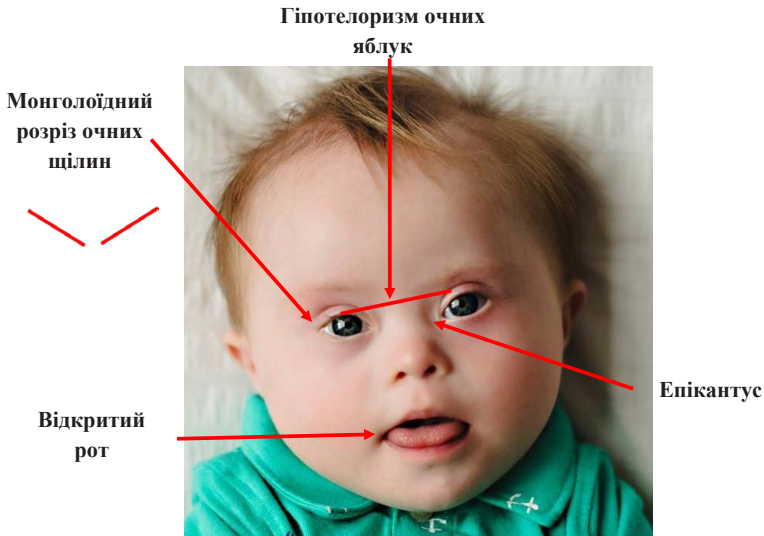


Рис. 76. Місяцеподібне обличчя хворого з DS [<https://www.firstpost.com/tech/science/four-in-five-children-with-down-syndrome-are-born-to-mothers-above-the-age-of-35-6301701.html>]



Рис. 77. Плоский профіль обличчя хворого з DS [http://www.cai.md.chula.ac.th/lesson/down_syndrome/contents/q04a.htm]



Рис. 78. Борозенчастий язик хворого з DS [<https://dermnetnz.org/topics/dermatological-manifestations-of-down-syndrome>]

Характерною ознакою DS вважають плями Брушфільда (Brushfield), які сформовані скупченням стромальної тканини райдужної оболонки; вони являють собою білі, сірі або коричневі плями на передній поверхні райдужної оболонки (рис. 79).



Рис. 79. Плями Брушфільда у хворого з DS [Haseeb A. та співавт., 2022]

Плями Брушфільда зустрічаються у 13–77 % хворих з DS із синьою, зеленою або світло-горіховою райдужною оболонкою.

Відмінною рисою дітей із DS є м'язова гіпотонія, яка спостерігається майже у всіх хворих. Внаслідок м'язової гіпотонії у хворих з DS спостерігається збільшення розмірів живота, порушення постави та нестійкість ходи.

Одним із проявів сполучнотканинної дисплазії є гіпермобільність суглобів, яка визначається у більшості хворих з DS (80 %). Особливо небезпечним проявом сполучнотканинної дисплазії при DS є атлантаксіальна нестабільність, яка може призвести до компресії шийного відділу спинного мозку.

Патогномонічними ознаками DS є коротка шия, надлишок шкіри на задній поверхні шиї, деформації грудної клітки, широкі кисті та брахідактилія (рис. 80), клинодактилія мізинців, поперечна лінія на долоні (мавпяча складка або лінія Сіміяна), сандалеподібна щілина між 1 і 2 пальцями стоп, плосковальгусна стопа.

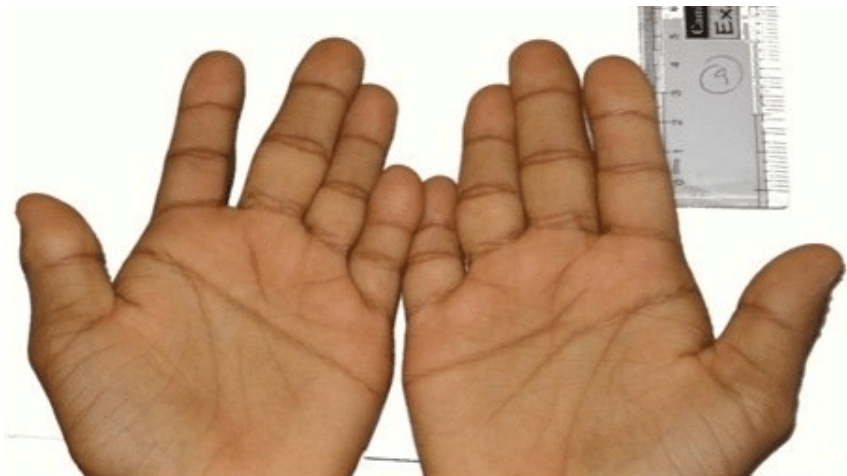


Рис. 80. Широкі маленькі кисті, брахідактилія та мавпяча складка долоні хворого на DS [https://www.researchgate.net/figure/Hand-photograph-of-Down-syndrome-patient_fig1_264397024]

Приблизно у 50 % випадків DS супроводжується вродженими вадами серця, такими як: дефект атріовентрикулярної перегородки (30 %), ДМПП (25 %), ДМШП (22 %), персистуюча ВАП (5 %), коарктація аорти (5 %) та тетрада Фалло (3 %). Синдром Дауна асоційований з високим ризиком розвитку легеневої артеріальної гіпертензії навіть за відсутності структурної патології серця.

У дітей з DS часто зустрічаються аномалії травної системи, такі як: атрезія стравоходу з або без трахеостравохідної нориці (0,4 %), пілоростеноз (0,3 %), атрезія дванадцятипалої кишки (3,9 %), хвороба Гіршпрунга (0,8 %), атрезія ануса (1,0 %). Атрезія дванадцятипалої кишки та ануса зустрічаються у хворих з DS у 260 та 33 рази відповідно частіше, ніж у дітей без трисомії 21.

У 2 % випадків DS відзначається обструктивна аномалія ниркової миски, у тому числі гідронефроз.

Майже в усіх хворих з DS у постнатальний період життя спостерігається помірна затримка довжини тіла та схильність до надмірної маси тіла та ожиріння.

У значної частини хворих з DS відзначається обструктивне апное уві сні (54–90 %), яке з часом викликає дратівливість, депресію та розлади поведінки.

Характерна затримка психомоторного розвитку та когнітивна недостатність. Також визначається порушення координації рухів, підвищена частота PAC у 10–15 % випадків, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) (приблизно 6 %), а в старшому віці – й розвитку деменції. Поширеність психічних розладів при DS коливається від 22,1 % до 38 %. Трисомія 21 призводить до розвитку хвороби Альцгеймера до 40-річного віку хворих.

У 40 % хворих на DS визначаються тоніко-клонічні або міоклонічні судоми. Маніфестація судомних пароксизмів у ранній період дитинства може бути проявом синдрому Веста (West syndrome), який характеризується важкою формою епілепсії, психомоторною регресією, що поступово наростає та ознаками гіпсаритмії, що реєструються при електроенцефалографічному

дослідженні в період між нападами. Пізня маніфестація судомних пароксизмів зустрічається в разі розвитку хвороби Альцгеймера.

Синдром Дауна характеризується високою частотою респіраторних інфекцій, аутоімунних і гематологічних захворювань. Діти з DS схильні до частих інфекційних захворювань як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів. Через наявність мікрогнатії, макроглотії, ларингомалачії, звуженого просвіту трахеї у хворих з DS спостерігається схильність до обструктивних захворювань респіраторного тракту. Трисомія 21 асоційована з високим ризиком розвитку гіпотиреозу, хвороби Хашимото, цукрового діабету 1 типу, алопеції, глютенної хвороби, ювенільного ідіопатичного артриту, вітіліго, залізодефіцитного стану, транзитного аномального мієлопоеза в періоді новонародженості, гострого мегакаріоцитарного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, раку. Гострий лімфобластний лейкоз у хворих з DS зустрічається в 20 разів частіше, ніж у людей без трисомії 21. Цікавим є те, що солідні пухлини (нейробластома, пухлина Вільмса та пухлини головного мозку) у дітей, хворих на DS, зустрічаються значно рідше, ніж у дітей без трисомії 21.

Тривалість життя хворих на DS у середньому становить 50–60 років. Приблизно показник виживання хворих з DS на першому році життя становить 78 % – 96 %, десятирічної виживаності – 48 % – 86 %. Основними причинами смерті хворих на DS є пневмонія та серцева недостатність, пов'язана з вродженими вадами серця (75 %).

3.1.2.1.1.4.5. Діагностика синдрому Дауна

3.1.2.1.1.4.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Дауна

Пренатальна діагностика DS заснована на результатах ультразвукового дослідження, NIPT, дослідження клітин амніона або біоптату ворсин хоріона цитогенетичними та молекулярно-цитогенетичними методами.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Дауна

1. *Ультразвукова діагностика.* Характерними ультразвуковими ознаками трисомії 21 плода є: збільшення товщини NT, а- або гіоплазія кісток носа (рис. 81), ретроназальний трикутник, збільшення фронтосинусного кута (більше ніж 88°), наявність мандибулярної щілини, реверсного кровотоку на венозній протоці та регургітації на трикуспідальному клапані.

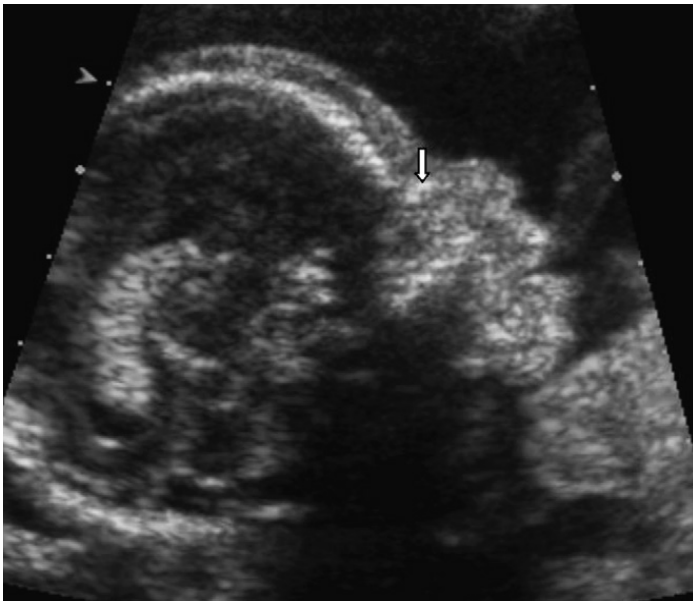


Рис. 81. Гіоплазія кісток носа у плода із синдромом Дауна [Sonek JD. та співавт., 2006]

При ультразвуковому дослідженні плодів з DS на другому триместрі вагітності матері також можуть визначатися: брахіцефалія, плоский профіль обличчя, плоска потилиця, надлишок шкіри на дорзальній ділянці шиї, макрогლოსія; вентрикуломегалія бічних шлуночків головного мозку, вади серця (ДМШП, передсердно-

шлуночковий канал, права аберантна підключична артерія), гіперехогенний кишечник, атрезія дванадцятипалої кишки, мегаколон, гідронефроз, відсутність XII пари ребер, укорочення проксимальних відділів кінцівок, брахідактилія, клинодактилія мизинця, сандалеподібна щілина між I та II пальцями стопи.

2. *Дослідження біохімічних маркерів та аналіз фетальної позаклітинної ДНК у сироватці крові матері.* У матерів, вагітних хворими на DS, в першому триместрі вагітності відзначається високий рівень концентрації β-хоріонічного гонадотропіну, низький рівень вмісту асоційованого з вагітністю протеїну-А плазми, а в другому триместр вагітності – низький рівень концентрації некон'югованого естріолу та високий рівень вмісту димера у сироватці крові матері. NIPT.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Дауна

Для швидкої ідентифікації трисомії 21 як під час внутрішньоутробного розвитку, так і після народження використовують:

- класичне каріотипування;
- FISH-метод із використанням специфічних для HSA21 зондів;
- QF-PCR з використанням маркерів поліморфної ДНК;
- кількісну оцінку послідовності паралогу (paralogous sequence quantification – PSQ), визначення кількості копій HSA21.

3.1.2.1.1.4.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Дауна

Клінічні критерії діагностики синдрому Дауна наведені в табл. 35.

Таблиця 35

Клінічні критерії діагностики синдрому Дауна
 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20632187]

Високо діагностичні ознаки
1. Маленьких розмірів вушні раковини
2. Широкий проміжок між 1-м та 2-м пальцями стопи (сандалеподібна щілина)
3. Гіпотелоризм сосків грудних залоз
4. Плями Брушфільда
5. Надмірна шкіра в зоні потилиці
Середньої надійності діагностичні ознаки
1. Брахіцефалія
2. М'язова гіпотонія
3. Плоский профіль обличчя
4. Монголоїдний розріз очних щілин
5. Поперечна лінія на долоні
Віко-залежна ознака
1. Епікант
Складно диференційовані ознаки
1. Сплющена спинка носа
2. Маленьких розмірів рот

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Основними клінічними ознаками DS є: розумова відсталість, м'язова гіпотонія, брахіцефалія, плоский профіль обличчя, місяцеподібне обличчя, плоска потилиця, монголоїдний розріз очей, макрогlossenія, мавпяча складка долоні, короткі пальці, ознаки системної дисплазії сполучної тканини, вади серця та інших органів, імунодефіцитні стани.

Методи постнатальної діагностики синдрому трисомії 21

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Каріотипування та/або FISH-аналіз дозволяють поставити остаточний діагноз.

2. *Каріотип.* Ідентифікація трьох копій хромосоми 21 за допомогою каріотипування підтверджує діагноз DS. Каріотип, що спостерігається при повній та парціальній трисомії 21, наведено на рис. 82, 83.

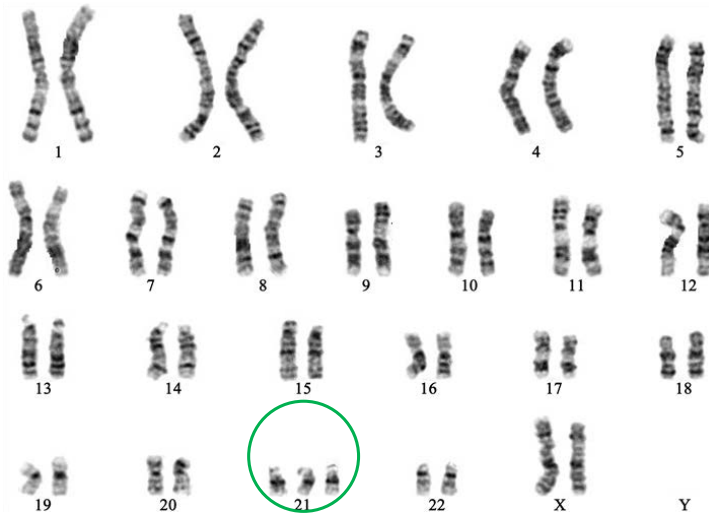


Рис. 82. Каріотип 47, XX,+21 хворої з DS [Azonbakin S. та співавт., 2021]

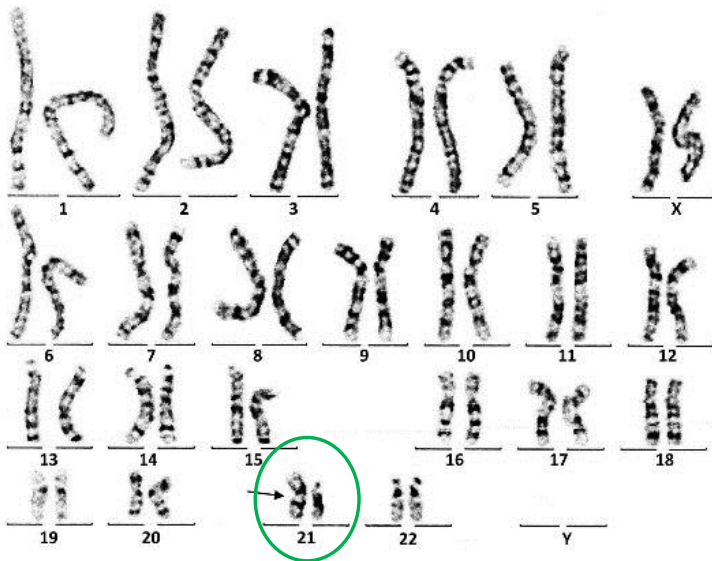


Рис. 83. Каріотип 46, XX, rob(21; 21)(q10; q10), +21 хворої з DS [Nikfar A. та співавт., 2020]

3.1.2.1.1.4.6. Лікування хворих на синдром Дауна

Лікування симптоматичне. Хворі потребують психологічної, соціальної підтримки. При розвитку деменції у хворих з DS найбільш перспективним вважають призначення інгібіторів ацетилхолінестерази, зокрема донепезилу, галантаміну й ривастигміну, та антагоністу рецептора N-метил-D-аспартату (N-methyl-D-aspartate – NMDA) – мемантину.

Батьки дітей з DS можуть отримувати інформацію, необхідну для організації догляду та лікування, у Національному товаристві людей з DS (www.ndss.org/resources/local-support/) та Національному конгресі людей з DS (www.ndscenter.org/programs-resources/affiliate-organizations/local-and-national-support-networks/).

3.1.2.1.1.5.7. Медичні фонди синдрому Дауна

Асоціація синдрому Дауна (Down's Syndrome Association; <https://www.downs-syndrome.org.uk/>).

Глобальний фонд синдрому Дауна (Global Down Syndrome Foundation; <https://www.globaldownsyndrome.org/>).

Глобальний Фонд синдрому Дауна ARDownSyndrome.org (Global Down Syndrome Foundation | ARDownSyndrome.org); <https://ardownsyndrome.org/global-down-syndrome-foundation/>).

Глобальний Фонд синдрому Дауна Mightycause (Global Down Syndrome Foundation Mightycause; <https://www.mightycause.com/organization/Global-Down-Syndrome-Foundation>).

Міжнародний фонд синдрому Дауна (Down Syndrome International; <https://www.ds-int.org/>).

Національна організація людей з DS у США (National Down Syndrome Organizations in the US; <https://www.globaldownsyndrome.org/about-down-syndrome/resources/national-down-syndrome-organizations-2/>).

Фонд LuMind дослідження синдрому Дауна (LuMind Research Down Syndrome Foundation; <https://www.lumindrds.org/>).

Фонд дослідження синдрому Дауна (Down Syndrome Research Foundation; <https://www.dsrf.org/>).

Фонд дослідження синдрому Дауна Великобританії (Down Syndrome Research Foundation UK; <http://www.dsrf-uk.org/>).

Фонд медицини плоду (Fetal Medicine Foundation; <https://fetalmedicine.org/research/research-publications?filters%5B0%5D=aneuploidy-trisomy-21>).

Фонд трисомії 21 Північного Нью-Йорка (Trisomy 21 Foundation of Northern New York; <https://www.guidestar.org/profile/16-1563529>).

Рекомендована література

1. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7. PMID: 32029743; PMCID: PMC8428796.
2. Bates ML, Vasileva A, Flores LDM, Pryakhina Y, Buckman M, Tomasson MH, DeRuisseau LR. Sex differences in cardiovascular disease and dysregulation in Down syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023 Apr 1;324(4):H542-H552. doi: 10.1152/ajpheart.00544.2022. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36800509; PMCID: PMC10042600.
3. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMra1706537. PMID: 32521135.
4. Danopoulos S, Deutsch GH, Dumortier C, Mariani TJ, Al Alam D. Lung disease manifestations in Down syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Nov 1;321(5):L892-L899. doi: 10.1152/ajplung.00434.2020. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34469245; PMCID: PMC8616621.
5. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. *Circulation*. 2023 Jan 31;147(5):425-441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36716257; PMCID: PMC9977420.
6. Fosu K, Quarshie JT, Sarpong KAN, Aikins AR. Inverse Comorbidity between Down Syndrome and Solid Tumors: Insights from In Silico

- Analyses of Down Syndrome Critical Region Genes. *Genes (Basel)*. 2023 Mar 26;14(4):800. doi: 10.3390/genes14040800. PMID: 37107558; PMCID: PMC10137705.
7. Ganguly BB. *Genetics and Neurobiology of Down Syndrome*. 2022. 498 p.
 8. Grane FM, Lynn F, Balfe J, Molloy E, Marsh L. Down syndrome: Parental experiences of a postnatal diagnosis. *J Intellect Disabil*. 2022 Jun 14;17446295221106151. doi: 10.1177/17446295221106151. Epub ahead of print. PMID: 35698902.
 9. Haseeb A, Huynh E, ElSheikh RH, ElHawary AS, Scelfo C, Ledoux DM, et al. Down syndrome: a review of ocular manifestations. *Ther Adv Ophthalmol*. 2022 Jun 30;14:25158414221101718. doi: 10.1177/25158414221101718. PMID: 35795721; PMCID: PMC9252013.
 10. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. 2000 May 18;405(6784):311–9. doi: 10.1038/35012518. Erratum in: *Nature* 2000 Sep 7;407(6800):110. PMID: 10830953.
 11. Kosmidou A, Tragiannidis A, Gavriilaki E. Myeloid Leukemia of Down Syndrome. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 21;15(13):3265. doi: 10.3390/cancers15133265. PMID: 37444375; PMCID: PMC10340042.
 12. Mollo N, Scognamiglio R, Conti A, Paladino S, Nitsch L, Izzo A. Genetics and Molecular Basis of Congenital Heart Defects in Down Syndrome: Role of Extracellular Matrix Regulation. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 2;24(3):2918. doi: 10.3390/ijms24032918. PMID: 36769235; PMCID: PMC9918028.
 13. Parizot E, Dard R, Janel N, Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jun;36(6):1063–1067. doi: 10.1007/s10815-019-01457-2. Epub 2019 May 9. PMID: 31073724; PMCID: PMC6603116.
 14. Pulsifer MB. *Down Syndrome, Neuropsychological Phenotype across the Lifespan*. 2022. ISBN 978-3-0365-3961-4 (PDF), doi: 10.3390/books978-3-0365-3961-4.
 15. Rafii MS, Kleschevnikov AM, Sawa M, Mobley WC. Down syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:321–336. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00017-0. PMID: 31753140.

16. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1281–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X. PMID: 12699967.
17. Rondal JA. Down syndrome: A curative prospect? *AIMS Neurosci*. 2020 Jun 22;7(2):168–193. doi: 10.3934/Neuroscience.2020012. PMID: 32607419; PMCID: PMC7321764.
18. Santoro JD, Filipink RA, Baumer NT, Bulova PD, Handen BL. Down syndrome regression disorder: updates and therapeutic advances. *Curr Opin Psychiatry*. 2023 Mar 1;36(2):96–103. doi: 10.1097/YCO.0000000000000845. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36705008.
19. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015 Dec;58(12):674–80. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.003. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26578241.
20. Versacci P, Di Carlo D, Digilio MC, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Oct;30(5):616–622. doi: 10.1097/MOP.0000000000000661. PMID: 30015688.
21. Zaman S, Fortea J. The crucial history of Down syndrome. *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3):222. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00047-3. PMID: 35182507.

3.1.2.2. АНЕУПЛОЇДІЯ СТАТЕВИХ ХРОМОСОМ (ГОНОСОМ)

Анеуплоїдії статевих хромосом є хромосомними порушеннями, які характеризуються зміною кількості гоносом в ядрі клітини: відсутністю однієї або наявністю додаткової, однієї або декількох копій, статевих хромосом. Найпоширенішими захворюваннями, спричиненими анеуплоїдіями статевих хромосом, є: синдром мносомії X (синдром Шерешевського-Тернера), синдром полісомії XXУ (синдром Клайнфельтера), синдроми трисомії X (XXX), синдром полісомії ХУУ (синдром Джейкобс).

У результаті мейозу I і мейозу II нормального гаметогенезу з'являються ооцити і сперматиди, що несуть лише одну гоносому – X- або Y-хромосому. При заплідненні ооциту утворюється

зигота, в якій є одна гоносома матері і одна гоносома батька. Таким чином, утворюється або зигота, що несе дві Х-хромосоми, або зигота, що несе одночасно Х-хромосому та Y-хромосому. Наявність двох Х-хромосом свідчить про генетичну жіночу стать, а поєднання Х-хромосоми та Y-хромосоми – про генетичну чоловічу стать. Анеуплоїдія статевих хромосом трактується як проміжна генетична стать (рис. 84).

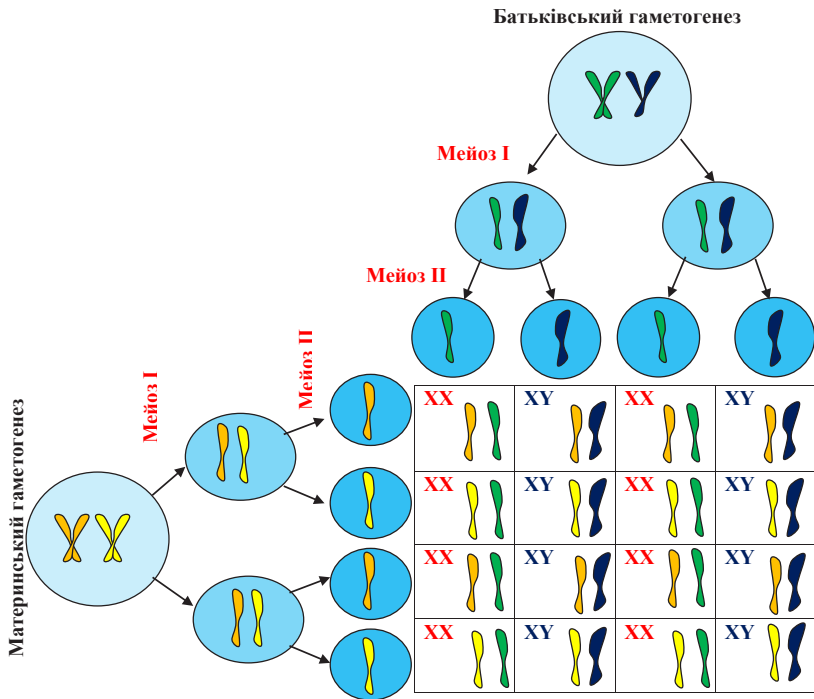


Рис. 84. Фізіологічне формування генетичної статі

Примітка: Тетраплоїдні клітини ($4n$), які утворилися під час S періоду інтерфази, у мейозі I поділяються на диплоїдні клітини ($2n$), які надалі в мейозі II поділяються на гаплоїдні гамети ($1n$). Запліднення ооциту, що несе хромосому X, сперматидою, що несе або X-хромосому, або Y-хромосому, зумовлює формування жіночої генетичної статі з каріотипом 46, XX або чоловічої генетичної статі з каріотипом 46, XY відповідно.

Порушення сегрегації статевих хромосом під час мейозу I або II гамет матері або батька призводить до появи анеуплоїдних ооцитів або сперматид: нулесом або полісом (за статевими хромосомами). Запліднення анеуплоїдної сперматиди або запліднення анеуплоїдного ооциту може призвести до появи моносоміка (моносомія X) або полісоміків (XXX, XXY, XYY) за статевими хромосомами (рис. 85, 86, 87, 88, 89).

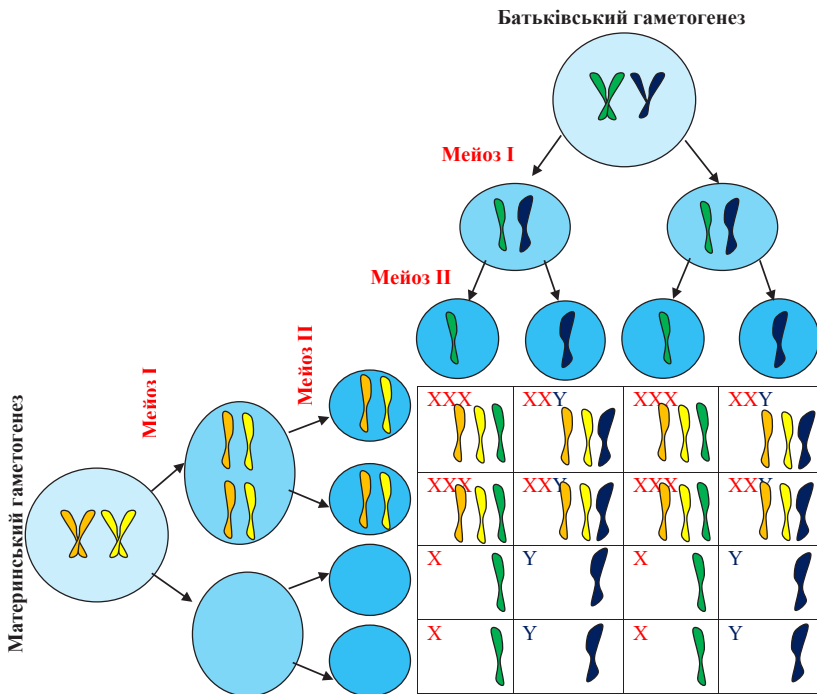


Рис. 85. Формування моносомії та полісомії при нерозходженні гоносом при мейозі I гамет матері

Примітка: нерозходження гоносом при мейозі I гамети матері призводить до утворення моносомії X (45, X; X-хромосома батьківського походження, синдром Шерешевського-Тернера), полісомії XXY (47, XXY; синдром Клайнфельтера) та трисомії X (47, XXX).

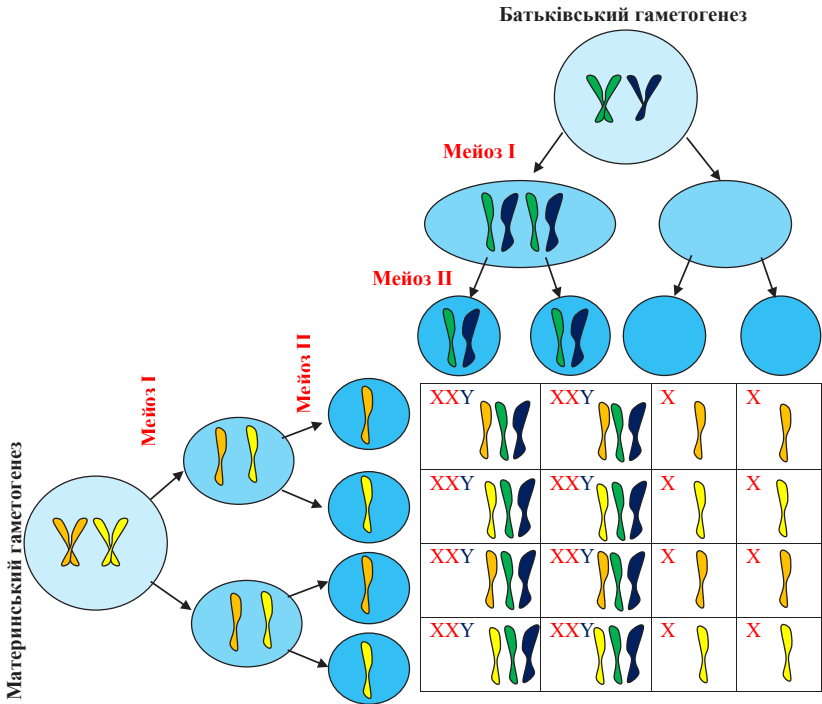


Рис. 86. Формування моносомії та полісомії при нерозходженні гоносом при мейозі I гамет батька

Примітка: нерозходження гоносом при мейозі I гамет батька призводить до утворення моносомії X (45, X; X-хромосома батьківського походження, синдром Шерешевського-Тернера), полісомії XXY (47, XXY; синдром Клайнфельтера) та трисомії X (47, XXX).

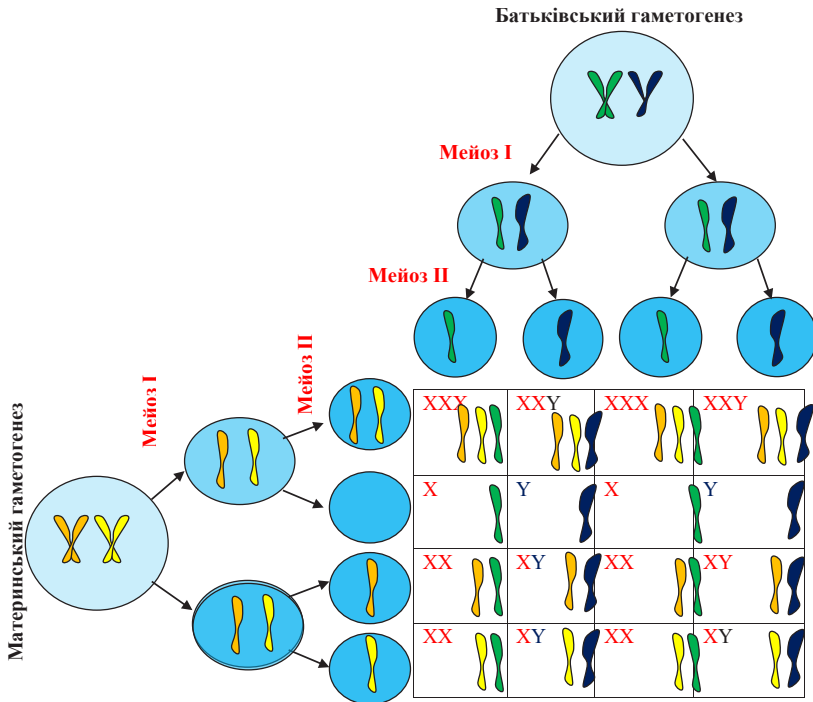


Рис. 87. Формування моносомії та полісомії при нерозходженні статевих хроматид при мейозі II гамет матері

Примітка: Нерозходження статевих хроматид при мейозі II гаметі матері також зумовлює виникнення моносомії X (45, X; X-хромосома батьківського походження, синдром Шерешевського-Тернера), полісомії XXY (47, XXY; синдром Клайнфельтера) та трисомії X (47, XXX).

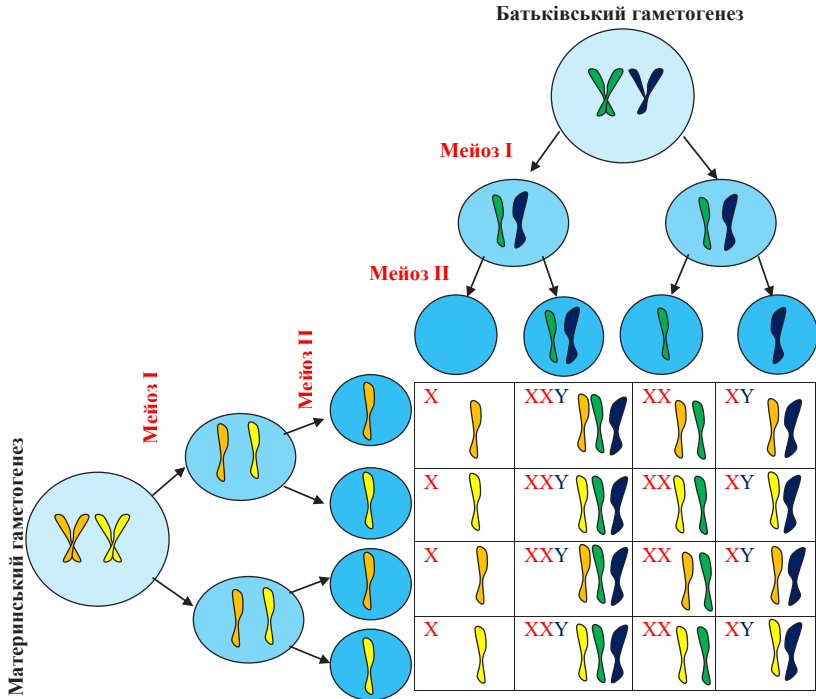


Рис. 88. Формування моносомії та полісомії при нерозходженні статевих хроматид при мейозі II гамет батька (варіант 1)

Примітка: нерозходження статевих хроматид при мейозі II гамет батька також обумовлює виникнення моносомії X (45, X; X-хромосома материнського походження, синдром Шерешевського-Тернера), полісомії XXY (47, XXY; синдром Клайнфельтера).

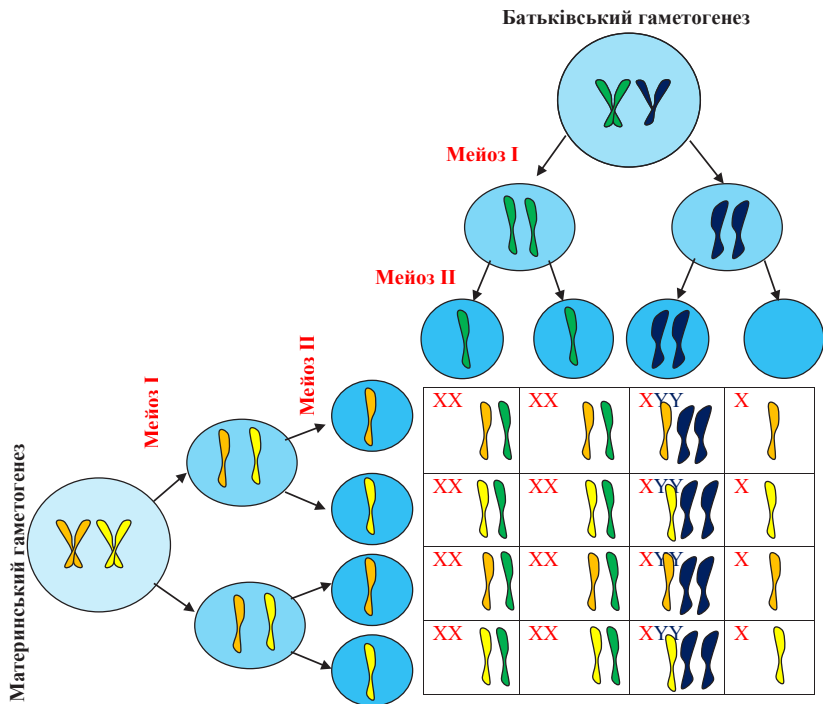


Рис. 89. Формування моносомії та полісомії при нерозбіжності статевих хроматид при мейозі II гамети батька (варіант 2)

Примітка: цей варіант нерозбіжності статевих хроматид при мейозі II гамети батька зумовлює виникнення моносомії X (45, X; X-хромосома материнського походження, синдром Шерешевського-Тернера) та полісомії XYY (47, XYY; синдром Джейкобс).

3.1.2.2.1. СИНДРОМ МОНОСОМІЇ X (СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА)

Синдром моносомії X або синдром Шерешевського-Тернера (Turner syndrome (TS); ORPHA #881) – це хромосомне захворювання, яке характеризується наявністю однієї статеві хромосоми – X-хромосоми в ядрі клітин. Синдром Шерешевського-Тернера є єдиною формою моносомії гоносом у живонароджених дітей. Вперше цей синдром був описаний радянським ендокринологом Миколою Адольфовичем Шерешевським у 1925

році. Німецький педіатр д-р Отто Ульріх (Otto Ullrich) у 1930 році надав класичний опис восьмирічної дівчинки з цим захворюванням, а в 1938 році американський ендокринолог Генрі Х'юберт Тернер (Henry Hubert Turner) дав клінічну характеристику семи хворих до 3 років. Причину хромосомної аномалії синдрому Шерешевського-Тернера – моносомію X – встановив у 1959 році Чарльз Форд (Charles Ford) з колегами.

3.1.2.2.1.1. Розповсюдженість синдрому Шерешевського-Тернера

Розповсюдженість TS становить 1:2500 серед живонароджених із фенотиповою жіночою статтю дітей. Вважають, що TS є найпоширенішою формою анеуплоїдії, проте 99 % вагітностей з моносомічним плодом завершуються передчасним мимовільним перериванням.

3.1.2.2.1.2. Етіологія синдрому моносомії X

Розрізняють моносомні та немонасомні варіанти TS. Моносомні варіанти своєю чергою можуть бути повними та мозаїчними.

Моносомні форми TS обумовлені відсутністю однієї статевої хромосоми, а немонасомні – характеризуються повним диплоїдним набором хромосом, в якому одна X-хромосома представлена аберантною формою. Повна форма TS обумовлена наявністю лише однієї статевої хромосоми – X-хромосоми – в ядрі всіх клітин організму, мозаїчна форма – одна статеві хромосома визначається лише в якомусь відсотку клітин. Мозаїцизм є результатом постзиготичної нерозбіжності і трапляється у 15–25 % випадків TS.

Приблизно в 50 % випадків TS спостерігається повна моносомія X (45, X), при яких хромосома X має материнське походження в 70–80 % моносомних осіб, а в інших випадках X-хромосома має батьківське походження. Нерозходження статевих хроматид при мейозі II гаметогенезу батька є основним механізмом виникнення моносомії X. Немонасомні форми TS в 5 % – 10 % обумовлені кільцевою хромосомою X або ізохромосомою X (46, X i(Xq)), яка з'являється у результаті дуплікації довгого плеча хромосоми X (табл. 36).

Таблиця 36

**Тип та частота хромосомних аномалій при синдромі
Шерешевського-Тернера**

Типи хромосомних аномалій	Каріотип	Частота (%)
Моносомія X	45, X	40–50
Мозаїцизм	45, X/46, XX	15–25
Мозаїцизм з «Triple X»	45, X/47, XXX; 45, X/46, XX/47, XXX	3
Ізохромосома Xq; ізодигентрична Xp	46, X i(Xq); 46, X, idic(Xp)	(10%)
Делеція Xp22.3	46, XX, del(p22.3)	
Кільцева хромосома X	46, X, r(X)/46, XX	

3.1.2.2.1.3. Патогенез синдрому Шерешевського-Тернера

Незважаючи на те що при моносомії не відбувається інактивації єдиної хромосоми X, у хворих з TS спостерігається гаплонедостатність генів, розташованих на хромосомі X. Інактивація X-хромосоми являє собою сайленсинг транскрипції генів однієї X-хромосоми в клітинах з дисомією X-хромосоми, який відбувається на ранніх стадіях ембріогенезу. Основним молекулярним ефектором X-інактивації є специфічний транскрипт РНК, що не кодує, для інактивації X-хромосоми (X inactive specific transcript – XIST), який генерується неактивною X-хромосомою. Стабілізований транскрипт XIST покриває X-хромосому та рекрутує хроматин-модифікуючі комплекси та ДНК-метилтрансферази, індукуючи конденсацію хроматину та метилування промоторів генів, розташованих на X-хромосомі. Також транскрипт XIST сприяє рекрутуванню в нуклеосому варіанта гістону H2 – масroH2A, молекула якого на C-термінальному регіоні містить негістонову область, що дістала назву макродомен. Зі свого боку гістон масroH2A рекрутує репресивний Polycomb-комплекс, який встановлює репресивну мітку H3K27me3, що переводить хроматин у стабільно конденсований стан. Всі ці епігенетичні зміни спричиняють сайленсинг генів X-хромосоми. Фізіологічний сенс феномену X-інактивації в осіб з генетичною жіночою статтю (XX) полягає в зрівнянні дози генів X-хромосоми у самок з дозами генів X-хромосоми у самців.

Однак деякі гени, які містяться в псевдоаутосомних регіонах 1 і 2 (pseudoautosomal region – PAR) X-хромосоми, уникають впливу механізмів X-інактивації і однаково експресуються на обох X-хромосомах. Приблизно 15 % генів X-хромосоми жінок уникають інактивації транскрипції. Псевдоаутосомні регіони 1 і 2 розташовуються на дистальних регіонах короткого та довгого плеча X-хромосоми відповідно. Гени, локалізовані в PAR регіонах X-хромосоми, також містить і Y-хромосома, тому як XX, так і XY генотип характеризується експресією двох копій псевдоаутосомних генів, що уникають X-інактивації у самок. Природно, що наявність єдиної статевої хромосоми – X-хромосоми – супроводжується гаплонедостатністю «уникаючих» генів, таких як: *AKAP17A*, *ASMTL*, *ATRX*, *CD40LG*, *CD99*, *CSF2RA*, *DDX3X*, *DHRXSX*, *EIF1AX*, *IL3RA*, *JP*, *SHOX*, *SHOX*, *SLC25A6*, *SMC1A*, *TIMP1*, *TIMP1*, *ZBED1*. Слід зазначити, що геном хворих на TS є глобально гіпометильованим порівняно з геномом жінок з каріотипом 46, XX. Порушення загального рівня метилювання ДНК геному призводить до зміни експресії генів, розташованих як на хромосомі X, так і на аутосомних хромосомах.

На сьогодні переконливо показаний зв'язок TS-асоційованого фенотипу з гаплонедостатністю «уникаючих» генів: *JPX*, *CSF2RA*, *SHOX*, *TIMP1*, *KDM5C*, *CD99*, *IL3RA*.

З огляду на те, що білок-некодуєча РНК *JPX* (transcript, *XIST* activator – *JPX*) має здатність активувати генерацію транскрипту *XIST*, дефіцит її генерації попереджає X-інактивацію. Вважають, що саме з гаплонедостатністю гена *JPX* обумовлено відсутність X-інактивації у хворих на TS.

Вважають, що високий ризик внутрішньоутробної загибелі плода, зумовленої фетоплацентарною недостатністю, асоційований з геном субодиниці α -рецептора колонієстимулюючого фактору 2 (colony stimulating factor 2 receptor subunit alpha – *CSF2RA*), розташованого в регіоні PAR1.

Протеїн *SHOX* регулює проліферацію та дозрівання хондроцитів у платівці росту 7, контролює експресію генів натрійу-

ретичного пептиду В (natriuretic peptide В – NPPВ) та рецептора 3 фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor 3 – FGFR3). Показано, що *SHOX*-гаплонедостатність обумовлена мутаціями гена, що супроводжується затримкою розвитку довжини тіла, що діагностується зазвичай з перших років життя, і як правило деформацією Маделунга. У той час як надлишок експресії гена *SHOX* асоційований з високорослістю. Ген *SHOX* також асоційований із синдромом Лері-Вейля та мезомелічною карликовістю типу Лангера. Ймовірно, що і у хворих з TS затримка розвитку довжини тіла, відносне скорочення довжини нижніх кінцівок, високе піднебіння, мікрогнатія, сколіоз, деформація Маделунга асоційовані з гаплонедостатністю гена *SHOX*.

Відомо, що формування двостулкового аортального клапана при TS обумовлено гаплонедостатністю гена тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP metalloproteinase inhibitor 1 – TIMP1). Дефіцит TIMP1 обумовлює посилення активності металопротеїнази 1, яка деградує колагени екстрацелюлярного матриксу стінки аорти, призводить до розвитку аневризми аорти та формування недостатності аортального клапана. Комбінація гаплонедостатності гена *TIMP1* та мутованого гена *TIMP3*, що знижує рівень експресії *TIMP1*, асоційована з високим ризиком формування двостулкового аортального клапана.

Вважають, що порушення нейрокогнітивного профілю у хворих на TS асоційовані з гаплонедостатністю гена лізинової деметилази 5С (lysine demethylase 5С – KDM5С). Продемонстровано, що мутації гена *KDM5С* лежать в основі Х-зчепленої розумової відсталості в осіб з генетичною чоловічою статтю. Необхідно зазначити, що найвища експресія гена *KDM5С* характерна для тканини головного мозку. Деметилаза KDM5С є епігенетичною гумкою, яка видаляє ди- і триметильні групи на 4-му лізиновому залишку H3 гістону (H3K4), розташованого в регуляторних областях генів. У нейронах KDM5С деметилує маркери H3K4me2, H3K4me3 в області промоторів та енансерів, рестрикуючи хибну транскрипційну активність генів. Показано, що KDM5С відіграє

найважливішу роль в елонгації дендритів та процесі виживання нейронів. Зниження активності KDM5C супроводжується надмірною транскрипцією нейрональних генів, що може спричинити порушення когнітивних функцій.

Гаплонедостатність псевдоаутосомних генів *CD99* та субодиниці альфа-рецептора IL-3 (interleukin 3 receptor subunit alpha – IL3RA) може лежати в основі схильності хворих з TS до виникнення аутоімунних захворювань. Глікопротеїн клітинної поверхні *CD99* відіграє істотну роль у диференціюванні гемопоетичних клітин-попередників, трансендотеліальної міграції лейкоцитів та міграції дендритних клітин з периферичних тканин у вторинні лімфоїдні органи. Загалом *CD99* має прозапальну активність. Водночас він пригнічує CXCL12-індуковану міграцію плазмацитоїдних дендритних клітин. Ймовірно, дефіцит *CD99* обумовлює надмірну акумуляцію в осередках ураження плазмацитоїдних дендритних клітин, які відіграють не останню роль у патогенезі різних аутоімунних захворювань.

Значення гаплонедостатності інших PAR-асоційованих генів X-хромосоми в патогенезі TS залишається маловивченим питанням.

Наявність однієї X-хромосоми супроводжується не тільки гаплонедостатністю «уникаючих» генів, а й глобальною зміною експресії генів, розташованих на інших хромосомах. Всього у хворих з TS виявлено 25 генів з підвищеним рівнем експресії та 60 генів зі зниженим рівнем експресії.

3.1.2.2.1.4. Клінічні прояви синдрому Шерешевського-Тернера

Клінічно TS характеризується затримкою розвитку довжини тіла особливо до дворічного та після одинадцятирічного віку, черепно-лицьовими дисморфіями, шийними птеригіумами, вадами внутрішніх органів та кістково-м'язової системи, гіпергонадотропним гіпогонадизмом в осіб з фенотиповою жіночою статтю (табл. 37).

Таблиця 37

**Дисморфії, вади розвитку та захворювання,
які асоційовані з моносомією X**

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця	Вади сечовидної та статеві систем	Вади опорно-рухового апарату	Захворювання ендокринної системи
<p>«Трикутне» обличчя. Антимонголоїдний розріз очних щілин. Гіпертелоризм очних яблук. Широке перенісся. Високе аркове піднебіння. Розщеплення піднебіння. Скулченість зубів. Мікрогнатія. Опущені кути рота</p>	<p>Зменшення маси сірої речовини в ділянці лобової частки та тім'яно-потиличний ділянку. Нейросенсорна приглухуватість</p>	<p>Двостулковий аортальний клапан. Стеноз аорти. ДМПП. ДМШП</p>	<p>Дистенезія гонад. Гіпоплазія та аномалії розвитку статевих органів. Підковоподібна нирка. Подвоєння нирок. Розщеплення ниркової миски</p>	<p>Широка «щито-подібна» грудна клітка з гіпоплазованими і широко розставленими сосками. Деформації грудної клітки. Сколіоз. Кіфоз. Geni valgum. Клинодактилія V пальця. Вроджений вивих стегна</p>	<p>Низькорослість. Гіпергонадогтропний гіпогонадізм. Цукровий діабет. Тиреоїдит та гіпотиреоз</p>

Затримка розвитку довжини тіла нерідко пов'язана з розвитком метаболічно нездорового ожиріння. У хворих з TS підвищений індекс маси тіла поєднується зі збільшенням маси вісцерального жиру та зниженням загальної безжирової маси тіла.

При TS спостерігаються своєрідні риси обличчя: «трикутне» обличчя, густе жорстке волосся, антимонголоїдний розріз очних щілин, гіпертелоризм очних яблук, широке перенісся, високе аркове піднебіння (35 %), розщеплення піднебіння, мікрогнатія (маленька нижня щелепа) – 60 %, прогнатія, скупченість зубів, ретрузія зубів нижньої чи верхньої щелепи, опущені кути рта (рис. 90).

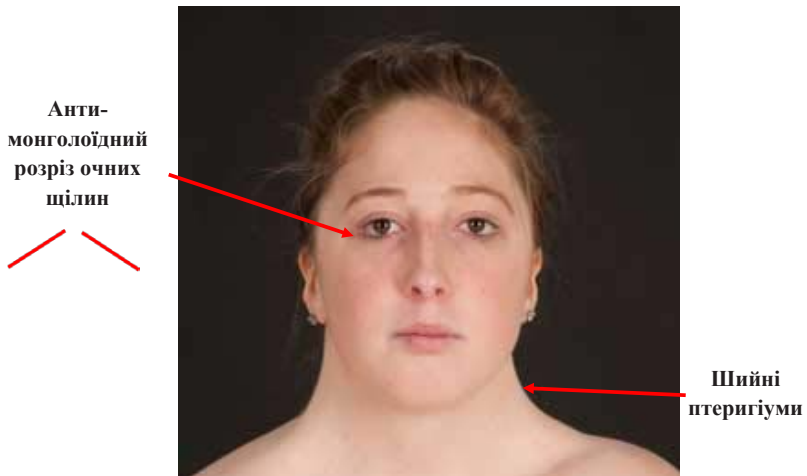


Рис. 90. Зовнішній вигляд хворої на синдром Шерешевського-Тернера [<https://www.medicalhomeportal.org/diagnoses-and-conditions/turner-syndrome>]

Для TS характерні низький рівень лінії росту волосся (40 %) та шийні птеригіуми (40 %), пігментні аномалії шкіри та прояв у періоді новонародженості лімфатичного набряку кистей та стоп (25 %). Дерматогліфічними ознаками цього синдрому вважають: дистальне розташування осевого трирадіусу, збільшення гребе-

невого та a-b рахунку; високу частоту зустрічальності S-подібного візерунка на гіпотенарі.

Патогномонічними ознаками TS є: широка «щитоподібна» грудна клітка (30 %), гіпертелоризм гіпоплазованих сосків грудних залоз (рис. 91).



Рис. 91. «Щитоподібна» грудна клітка та широко розставлені соски грудних залоз у хворої на синдром Шерешевського-Тернера [<https://dermnetnz.org/topics/turner-syndrome/>]

У хворих з TS часто зустрічаються коротка шия (40 %), крилоподібні лопатки, деформація грудної клітки, сколіоз, кіфоз, *genu valgum*, клинодактилія V пальця, своєрідна форма нігтьових пластинок, що нагадує совок (гіперопуклі нігті). Характерні рентгенологічні симптоми: Арчибальда (укорочення IV метакарпальної кістки), Козович (зменшення карпального кута) та високодіагностичний симптом – підвищення прозорості карпальних кісток. Характерною ознакою цього синдрому є диспропорційність розвитку довжини верхніх та нижніх кінцівок за рахунок укорочення нижніх кінцівок. Синдром Шерешевського-Тернера

супроводжується розвитком остеопорозу. Переломи кісток вважаються одним з основних його ускладнень.

Синдром Шерешевського-Тернера характеризується високою (25–50 %) частотою зустрічальності вроджених вад серця. Найчастіше діагностуються двостулковий аортальний клапан (30 %) та коарктація аорти (18 %). Вважають, що наявність двостулкового аортального клапана у новонароджених з фенотиповою жіночою статтю вимагає обов'язкового виключення TS. Також у хворих з TS можуть зустрічатися ДМПП, ДМШП, синдром гіпоплазії лівих відділів серця. Розшарування аневризми аорти є найчастішою причиною смерті хворих на TS. При TS, особливо у хворих на двостулковий аортальний клапан, часто відзначаються аномалії коронарних артерій. У підлітковому періоді дитинства у 50 % випадків TS супроводжується артеріальною гіпертензією з епізодами артеріальної гіпотензії у нічний час доби.

У хворих на TS часто розвиваються отити, схильні до хронізації запального процесу (60 %).

Патогномонічним симптомом захворювання вважають агенезію гонад та її наслідок – гіпергонадотропний гіпогонадизм, який спостерігається майже в усіх (90–95 %) хворих на TS. Таким чином, замісна терапія естрогенами та гестагенами необхідна більшості хворих з TS для правильного розвитку жіночих статевих ознак, матки та приросту кісткової маси. У більшості хворих з TS відзначається безпліддя, проте у 2,0 % – 7,6 % випадків TS була зареєстрована спонтанна вагітність.

Зазвичай в осіб з TS виявляється нормальний вербальний інтелект і нестача невербальних (зорово-просторових), соціальних та психомоторних здібностей. У підлітковому періоді життя цих хворих характерний дефіцит соціальної когнітивної компетентності.

Високий ризик розвитку аутоімунних захворювань, таких як: аутоімунний тиреоїдит (15–30 %), глютеніт (8 %),

цукровий діабет 1 типу та псоріаз є однією з патогномонічних ознак TS.

Фенотип хворих на TS залежить від батьківського походження X-хромосоми. Необхідно наголосити, що хворі з мозаїцизмом 45, X/46, XX характеризуються легшими фенотиповими проявами і в них частіше спостерігається спонтанна вагітність. Наявність кільцевої X-хромосоми асоціюється з різним ступенем розумової відсталості та тяжкими фенотиповими проявами, які можуть призводити до інвалідності.

Основною причиною смерті хворих з TS (у 99 % випадків) є вроджені вади серця.

3.1.2.2.1.5. Діагностика синдрому Шерешевського-Тернера

3.1.2.2.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Шерешевського-Тернера

Пренатальна діагностика синдрому моносомії X заснована на результатах неінвазивних та інвазивних методів пренатальної діагностики.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Шерешевського-Тернера

1. Ультразвукова діагностика. Ознаками TS при ультразвуковому дослідженні є наявність у плода з фенотиповою жіночою статтю водянки, потовщення NT, кістозної гігроми або лімфедєми. Багато- або маловодна вагітність, наявність брахіцефалії, шийних птеригіумів, двостулкового аортального клапана, коарктації аорти у плода з жіночими зовнішніми статевими органами можуть свідчити про синдром Шерешевського-Тернера.

2. Біохімічні дослідження. Підвищення рівня концентрації хоріонічного гонадотропіну людини та зниження інгібіну DIA, некон'югованого естріолу uE3 у сироватці крові матері може вказувати на наявність TS у дитини.

3. Аналіз фетальної позаклітинної ДНК у сироватці крові матері.

Рекомендується проведення NIPT. Однак позитивна прогностична цінність NIPT відносно низька і становить 23 %.

Інвазивні методи пренатальної та постнатальної діагностики синдрому Шерешевського-Тернера

1. Класичне каріотипування.
2. FISH-аналіз.

3.1.2.2.1.5.2. *Постнатальна діагностика синдрому Шерешевського-Тернера*

Клінічні критерії діагностики синдрому Шерешевського-Тернера наведені в табл. 38.

Таблиця 38

**Клінічні критерії діагностики TS
(особи з фенотиповою жіночою статтю) [Суй Х. та співавт., 2018]**

1. Субнанізм, порушення пропорцій тіла (широкі плечі, укорочені нижні кінцівки)
2. Широка грудна клітка, гіпертелоризм сосків
3. Множинні дисморфії: мікрогнатія, високе склепіння піднебіння, епікант, коротка шия, шийні крилоподібні складки – «шия сфінкса», низьке зростання волосся на потилиці, низько посажені вушні раковини
4. набряки кистей та стоп (у періоді новонародженості)
5. Варусні зміни нижніх кінцівок (X-подібні); деформація рук в зоні ліктьових суглобів (O-подібні), клинодактилія мізинця
6. Гіпергонадотропний гіпогонадизм, первинна аменорея
7. Вади внутрішніх органів (вади серця, нирок, кісткової системи)

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак.

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак TS представлений затримкою розвитку довжини тіла, яка стає діагностично значущою до п'ятирічного віку, дисгенезією гонад, гіпергонадотропним гіпогонадизмом, шийними птеригіумами, вродженими вадами внутрішніх органів, у періоді новонародженості лімфатичним набряком переважно нижніх кінцівок. Синдром властивий винятково особам з фенотиповою жіночою статтю.

Нерідко TS проявляється затримкою розвитку довжини тіла чи статевого розвитку без супроводу інших клінічно важливих патогномонічних ознак. У зв'язку з цим усім особам з фенотиповою жіночою статтю та із затримкою розвитку довжини тіла та/ або гіпергонадотропним гіпогонадізмом (відсутність молочних залоз або аменорея до 14 років життя в поєднанні з підвищенням рівня фолікулоstimулюючого гормону) рекомендується проведення цитогенетичного аналізу для виключення синдрому Шерешевського-Тернера.

Методи постнатальної діагностики синдрому Шерешевського-Тернера

1. *Визначення тілець Барра в ядрах буккального епітелію.* Відсутність тілець Барра в ядрах буккального епітелію осіб з фенотиповою жіночою статтю є достатнім критерієм для попередньої діагностики синдрому Шерешевського-Тернера.

2. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Остаточний діагноз TS встановлюється на підставі даних каріотипування. За наявності ознак вірилізації у хворих на TS рекомендується проведення FISH-аналізу з використанням зонда до локусу DYZ3 Y-центромери для виявлення прихованого Y-матеріалу, оскільки наявність останнього асоційовано з високим ризиком розвитку гонадобластоми та пухлин зародкових клітин.

3. *Каріотип.* Синдром Шерешевського-Тернера у 50 % випадків характеризується повною формою моносомії X (45, X), тобто наявністю єдиної статевої хромосоми – X-хромосоми, у 40 % випадків – мозаїчною формою моносомії X (45, X/46, XX або 45, X/47, XXX). Синдром Шерешевського-Тернера може бути обумовлений делецією короткого плеча X-хромосоми, наявністю кільцевої хромосоми X або ізохромосоми X. Каріотип 45, X/46, XY свідчить про змішану дисгенезію гонад (рис. 92).

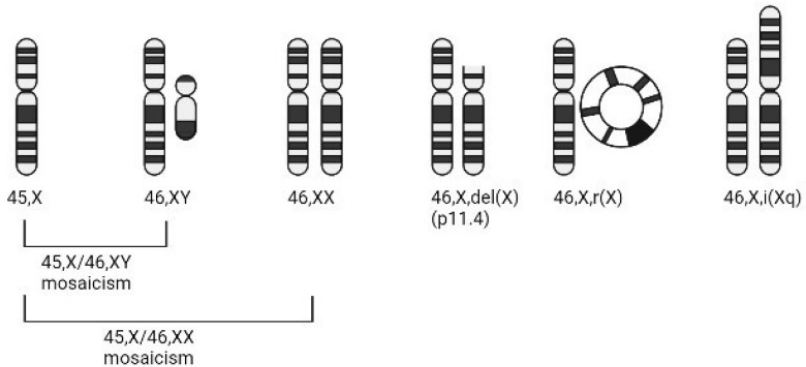


Рис. 92. Кариотип хворих із синдромом Шерешевського-Тернера [Huang AC. та співавт., 2021]

3.1.2.1.6. Лікування хворих на синдром Шерешевського-Тернера

Лікування симптоматичне.

При затримці розвитку довжини тіла рекомендується терапія гормоном росту людини, яка проводитиметься до досягнення значення зрілості скелета, що відповідає чотирнадцятирічному кістковому віку (рівень доказовості А).

У передпідлітковому віковому періоді рекомендується постійна терапія естрогенами (рівень доказовості В).

Призначення препаратів кальцію та вітаміну D слід починати з десятирічного віку (рівень доказовості С).

Усім особам з фенотиповою жіночою статтю та наявністю матеріалу Y-хромосоми, виявленим стандартним кариотипуванням, рекомендується проведення гонадектомії (рівень доказовості С).

3.1.2.1.7. Медичні фонди синдрому Шерешевського-Тернера

Товариство синдрому Тернера США (The Turner Syndrome Society of the United States; <https://www.turnersyndrome.org/>).

Фонд синдрому Тернера (Turner Syndrome Foundation; <https://turnersyndromefoundation.org/>).

Рекомендована література

1. Allybocus ZA, Wang C, Shi H, Wu Q. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric*. 2018 Dec;21(6):536–541. doi: 10.1080/13697137.2018.1501674. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30380946.
2. Aly J, Kruszka P. Novel insights in Turner syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2022 Aug 1;34(4):447–460. doi: 10.1097/MOP.0000000000001135. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35796656.
3. Birjiniuk A, Weisman AG, Laternser C, Camarda J, Brickman WJ, Habiby R, Patel SR. Cardiovascular Manifestations of Turner Syndrome: Phenotypic Differences Between Karyotype Subtypes. *Pediatr Cardiol*. 2023 May 5. doi: 10.1007/s00246-023-03159-0. Epub ahead of print. PMID: 37147524.
4. Butler MG, Miller BS, Romano A, Ross J, Abuzzahab MJ, Backeljauw P, Bamba V, et al. Genetic conditions of short stature: A review of three classic examples. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 21;13:1011960. doi: 10.3389/fendo.2022.1011960. PMID: 36339399; PMCID: PMC9634554.
5. Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2018 Nov;7(4):223–228. doi: 10.5582/iridr.2017.01056. PMID: 30560013; PMCID: PMC6290843.
6. Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Jun;82(3–4):135–140. doi: 10.1016/j.ando.2020.12.004. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307001.
7. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al.; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177(3): G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430. PMID: 28705803.
8. Gravholt CH, Viuff M, Just J, Sandahl K, Brun S, van der Velden J, et al. The Changing Face of Turner Syndrome. *Endocr Rev*. 2023 Jan 12;44(1):33–69. doi: 10.1210/endrev/bnac016. PMID: 35695701.

9. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct;15(10):601–614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31213699.
10. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 Nov;1(1):41–52. doi: 10.1038/ncpendmet0024. PMID: 16929365.
11. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Oct 23;8(11):138. doi: 10.3390/jcdd8110138. PMID: 34821691; PMCID: PMC8623498.
12. Isojima T, Yokoya S. Growth in girls with Turner syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 12;13:1068128. doi: 10.3389/fendo.2022.1068128. PMID: 36714599; PMCID: PMC9877326.
13. Lozano Wun V, Foland-Ross LC, Jo B, Green T, Hong D, Ross JL, Reiss AL. Adolescent brain development in girls with Turner syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2023 Jul;44(10):4028–4039. doi: 10.1002/hbm.26327. Epub 2023 May 1. PMID: 37126641; PMCID: PMC10258525.
14. Redel JM, Backeljauw PF. Turner Syndrome: Diagnostic and Management Considerations for Perinatal Clinicians. *Clin Perinatol*. 2018 Mar;45(1):119–128. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.003. PMID: 29406001.
15. Reyes AP, León NY, Frost ER, Harley VR. Genetic control of typical and atypical sex development. *Nat Rev Urol*. 2023 Apr 5. doi: 10.1038/s41585-023-00754-x. Epub ahead of print. PMID: 37020056.
16. Steiner M, Saenger P. Turner Syndrome: An Update. *Adv Pediatr*. 2022 Aug;69(1):177–202. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.004. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35985709.
17. Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019 Mar;181(1):68–75. doi: 10.1002/ajmg.c.31683. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30811826.

3.1.2.2.2. СИНДРОМИ ПОЛІСОМІЇ СТАТЕВИХ ХРОМОСОМ

Полісомії статевих хромосом найчастіше зустрічаються як трисомії. Трисомія гоносом, на відміну від трисомій аутосом, призводить до розвитку так званих м'яких патологічних фенотипів, які в більшості випадків характеризуються безпліддям, гіпогонадизмом, помірними психічними розладами і часто прискоренням розвитку довжини тіла.

3.1.2.2.2.1. СИНДРОМ 47, ХХУ (СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА)

Синдром 47, ХХУ, або синдром Клайнфельтера (47, ХХУ syndrome, Klinefelter syndrome (KS); ОРНА #484) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить одночасне співіснування двох хромосом Х та однієї Y-хромосоми в ядрі клітин. Вперше цей синдром описав американський ендокринолог Гаррі Фітч Клайнфельтер (Harry Fitch Klinefelter) в 1942 році у 9 дорослих чоловіків, у яких відзначалися маленького розміру яєчка з різним ступенем фіброзу насінневих каналців, гінекомастія і підвищений рівень екскреції фолікулостимулюючого гормону з сечею. Британський цитогенетик Чарльз Едмунд Форд (Charles Edmund Ford) з колегами одночасно з шотландськими генетиками Патрісією Енн Джейкобс (Patricia Ann Jacobs) і Дж. А. Стронгом (J. A. Strong) у 1959 році продемонстрували, що за розвиток синдрому Клайнфельтера несе відповідальність трисомія гоносом ХХУ.

3.1.2.2.2.1.1. Розповсюдженість синдрому Клайнфельтера

Розповсюдженість KS становить 1:500–750 випадків серед живонароджених дітей із фенотиповою чоловічою статтю. Частота зустрічальності KS серед індивідуумів з фенотиповою чоловічою статтю і безпліддям становить 3–4 %, а з азооспермією – 10–12 %. Однак, враховуючи низький рівень фенотипової експресії синдрому, невідомо, скільки хворих з KS залишається без встановленого діагнозу.

Приблизно 60 % вагітностей плодами із трисомією ХХУ закінчуються живонародженням.

3.1.2.2.1.2. Етіологія синдрому полісомії 47, ХХУ

Синдром Клайнфельтера обумовлений наявністю в хромосомному наборі, що містить Х- і Y-хромосоми, додаткової Х-хромосоми, яка з рівною ймовірністю може бути як материнського, так і батьківського походження.

Основним механізмом появи додаткової хромосоми Х є нерозходження гоносом. Встановлено, що виникнення 47, ХХУ у 53,2 % випадків зумовлено помилками мейозу I гамет батька, а у 43,7 % – помилками мейозу I або мейозу II гамет матері. Вважають, що KS являє собою єдине захворювання, при якому хромосомна аномалія майже в половині випадків виникає в результаті нерозбіжності при мейозі I гамет батька.

Ізохромосома Хq зустрічається в 0,3–0,9 % випадків KS.

Понад 90 % випадків KS характеризуються хромосомною аномалією 47, ХХУ, а приблизно 10 % – мозаїцизмом (46, ХУ/47, ХХУ). Анеуплоїдії вищого ступеня, тетрасомія 48, ХХХУ; 48, ХХХУ; пентасомія 49, ХХХХХУ є самостійними синдромами.

3.1.2.2.1.3. Патогенез синдрому Клайнфельтера

Наявність додаткової хромосоми Х визначає фенотип хворих з KS. Однак конкретні молекулярно-генетичні механізми, що детермінують розвиток тестикулярної недостатності та фенотипові прояви KS, залишаються мало вивченими. Відомо, що в процесі еволюції Y-хромосома зберегла лише приблизно 40 генів, з яких 17 генів є загальними з хромосомою Х, а 12 з них потрібні організму виключно у двох копіях. Продемонстровано, що у хворих з KS ступінь Х-інактивації подібний до такого, як в осіб з генетичною жіночою статтю, у зв'язку з чим активна транскрипція генів, «уникаючих» Х-інактивації, спостерігається на трьох їх копіях, а саме двох копіях, розташованих на Х-хромосомах, і одній копії, розташованій на Y-хромосомі. Надлишок експресії цих генів, ймовірно, і детермінує фенотипові прояви 47, ХХУ.

Вважають, що прискорення розвитку довжини тіла при KS обумовлено наявністю надлишку копій гена *SHOX*, враховуючи те що його транскрипція уникає X-інактивації. Продемонстровано, що трансляційна блокада мРНК *Shox* антисмисловим олігонуклеотидом морфоліно затримує ембріональний ріст рибок данію, який може бути відновлений ко-гіперекспресією мРНК *Shox*, резистентною до дії морфоліно.

Особливу роль у розвитку гіпергонадатропного гіпогонадізму у хворих з KS відіграє ген андрогенного рецептора (androgen receptor – AR). Ген AR розташований на хромосомі X і містить високополіморфний тринуклеотидний CAG (цитозин-аденін-гуанін) повтор. Кількість CAG-повторів високо обернено пропорційно пов'язана з рівнем рецепції AR. У хворих з KS спостерігається надмірна кількість CAG-повторів у гені AR, що обумовлює низьку чутливість AR до дії тестостерону та корелює з розвитком високорослості та гіпергонадатропного гіпогонадізму. Вважають, що саме дефіцит активності AR-асоційованих сигнальних шляхів є основою розвитку гіпергонадатропного гіпогонадізму у хворих з KS.

Встановлено, що безпліддя у хворих з KS асоційовано з надмірною експресією гена 11, що експресується в яєчках (testis expressed 11 – TEX11). Протеїн TEX11, який високо продукується в сперматогоніях та ранніх сперматоцитах, пригнічує клітинну проліферацію, нівелюючи фосфорилування АКТ- та ERK-асоційованих сигнальних шляхів, тим самим сприяючи дозріванню сперматоцитів. Показано, що більшість TEX11-дефіцитних сперматоцитів зазнають апоптозу на стадії пахітени. Однак надлишок продукції TEX11 порушує сперматогенез та призводить до необструктивної азооспермії.

Додаткова X-хромосома викликає глобальні зміни експресії генів різних хромосом, які роблять свій внесок у розвиток KS (табл. 39).

Таблиця 39

Гени, що розташовані на різних аутосомах та асоційовані з розвитком KS-фенотипу та гіпергонадотропного гіпогонадизму

Ген	Локалізація гена на хромосомі	Протеїн
<i>HS6ST1</i>	2q14.3	Гепаринсульфат 6-O- сульфотрансфераза (heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 2)
<i>PROK2</i>	3p13	Прокінетин 2 (prokineticin 2)
<i>IL17RD</i>	3p14.3	Рецептор D інтерлейкіну 17 (interleukin 17 receptor d)
<i>OTUD4</i>	4q31.21	Білок 4, що містить домен OUT (OUT domain containing protein 4)
<i>SPRY4</i>	5q31.3	Пророслий гомолог дрозофіли 4 (sprouty drosophila homolog of 4)
<i>SEMA3A</i>	7q21.11	Семафорин 3A (semaphorin 3A)
<i>SEMA3E</i>	7q21.11	Семафорин 3E (semaphorin 3E)
<i>FEZF1</i>	7q31.32	Білок цинкових пальців сімейства fez 1 (fez family zinc finger protein 1)
<i>FGFR1</i>	8p11.23	Рецептор 1 фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor 1)
<i>FGF17</i>	8p21.3	Фактор росту фібробластів 17 (fibroblast growth factor 17)
<i>CHD7</i>	8q12.2	ДНК-зв'язуючий білок 7 хромодоменої хелікази (omodomain helicase dna binding protein 7)
<i>NSMF</i>	9q34.3	Фактор міграції нейронів (NMDA receptor synaptonuclear signaling and neuronal migration factor)
<i>FGF8</i>	10q24.32	Фактор росту фібробластів 8 (fibroblast growth factor 8)
<i>WDR11</i>	10q26.12	Білок 11, що містить повтори WD (wd repeat-containing protein 11)
<i>DUSP6</i>	12q21.33	Протеїнфосфат 6 подвійної специфічності (dual specificity phosphate 6)
<i>GLCE</i>	15q23	Епієраза глюкуронової кислоти (glucuronic acid epierase)
<i>TUBB3</i>	16q24.3	Тубулін бета 3 (tubulin beta 3)
<i>FLRT3</i>	20p12.1	Трансмембранний білок 3, багатий на лейцин, що містить фібронектин-подібний домен (fibronectin like domain containing leucine rich transmembrane protein 3)
<i>PROKR2</i>	20p12.3	Прокінетиновий рецептор 2 (prokineticin receptor 2)
<i>SOX10</i>	22q13.1	SRY коробка 10 (SRY box 10)

3.1.2.2.1.4. Клінічні прояви синдрому Клайнфельтера

Основними клінічними проявами KS є високорослість та гіпергонадотропний гіпогонадизм (95 %) у осіб з фенотиповою чоловічою статтю.

При народженні діти з KS у більшості випадків фенотипово не відрізняються від здорових дітей. Довжина тіла, маса тіла та окружність голови при народженні відповідають фізіологічній нормі. Можуть відзначатися черепно-лицьові дисморфії, що не мають патогномонічного значення, такі як: високе піднебіння, епікантус, гіпертелоризм очних щілин. У третини новонароджених спостерігаються гіпогеніталізм та/або крипторхізм. Гнатопалатосхіз, вади розвитку серця, нирок рідко зустрічаються у хворих з KS.

У ранньому періоді дитинства у хворих із KS визначається прискорення розвитку довжини тіла, і високорослість стає клінічно важливою ознакою вже у дошкільному віці. Відносне відставання розвитку довжини верхніх кінцівок від довжини нижніх кінцівок у високорослих хлопчиків – характерна ознака KS.

Виділяють кілька фенотипових варіантів KS: євнухоподібний, що відрізняється високим зростом, переважно за рахунок збільшення довжини кінцівок, широким тазом, плоскою грудною клітиною; диспластичний, при якому спостерігається суттєва затримка розвитку довжини тіла, та варіант, що нагадує соматичну норму.

Клінічними ознаками гіпергонадотропного гіпогонадизму у хворих з KS є затримка статевого дозрівання, недостатність маскулізації (мікропеніс, відставання вірилізації), фемінізація (гінекомастія, ожиріння за фемінним типом), зниження м'язового тону, безпліддя. Найпомітнішою ознакою гіпергонадотропного гіпогонадизму при KS є гінекомастія, яка зустрічається у більшості хворих (38–75 %). Поєднання підвищеного рівня продукції гонадотропінів (фолітропіну, лютропіну) з низьким рівнем продукції периферичних статевих гормонів (тестостерону) дозволяє під-

твердити наявність гіпергонадотропного характеру гіпогонадізму. Проте діагностично значуще зниження концентрації тестостерону в сироватці крові спостерігаються лише після 13–14-річного віку.

Патогномонічною та високодіагностичною ознакою KS вважають наявність маленьких розмірів (<4 мл) зі зміненою (більш щільною або м'якшою, ніж у нормі) консистенцією яєчок. При гістологічному дослідженні яєчок визначаються відсутність чи значне зменшення кількості гермінативних клітин при нормальному вмісті клітин Сертолі, Лейдіга, гіаліновий склероз, звуження, облітерація насіннєвих каналців. Зниження кількості гермінативних клітин відзначається вже в ранньому періоді дитинства. Зміна розмірів та консистенції яєчок характерна для 95 % хворих.

У підлітковому та дорослому періоді життя спостерігається збереження здатності до еякуляції, проте у більш ніж 90 % випадків еякулят азооспермічний. Чоловіки із синдромом Клайнфельтера до останнього часу вважалися безплідними. Однак інтрацитоплазматична ін'єкція безпосередньо в яйцеклітину життєздатних сперматозоїдів, вилучених оперативним шляхом з яєчок хворих на KS, призводить до зачаття дитини. Нині налічується понад 60 дітей, зачатих сперматозоїдами хворих на KS.

Синдром Клайнфельтера характеризується такими дерматогліфічними особливостями: зниженим загальним гребневим та a-b рахунком, високою частотою правосторонніх візерунків, дуг на кінчиках пальців, міжпальцевих петель, проксимальним зміщенням осьового трирадіусу t.

У більшості хворих з KS задовільний розумовий розвиток. Часто зустрічаються порушення рецептивної та виразної мови. Приблизно дві третини хворих з KS потребують мовної терапії або підтримки мовного розвитку.

Синдром Клайнфельтера асоційований з розвитком низки супутніх захворювань, які знижують якість життя і можуть стати причиною смерті. Хворі з KS схильні до розвитку метаболічних захворювань (метаболічно нездорового ожиріння, дисліпідемії,

інсулінорезистентності, цукрового діабету 1 типу), остеопорозу, аутоімунних захворювань, тромботичних порушень (тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легенів), новоутворень (рака молочної залози, позагонадних герміногенних неоплазм).

У хворих з KS редукована тривалість життя.

3.1.2.2.2.1.5. Діагностика синдрому Клайнфельтера

3.1.2.2.2.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Клайнфельтера

При проведенні пренатальної діагностики KS використовують неінвазивні та інвазивні методи, такі ж як і при діагностиці інших анеуплоїдій статевих хромосом.

3.1.2.2.2.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Клайнфельтера

Клінічні критерії діагностики синдрому Клайнфельтера наведені в табл. 40.

Таблиця 40

Клінічні критерії діагностики KS (особи з фенотиповою чоловічою статтю) [Kristian A. Groth, 2013]

1. Високорослість у осіб з фенотиповою чоловічою статтю при жіночій конституції (вузькі плечі, широкий таз, слабо розвинена мускулатура), довгі кінцівки, вузька грудна клітка
2. Гінекомастія
3. Гіпогеніталізм
4. Крипторхізм
5. Затримка появи вторинних статевих ознак
6. Оволосіння в зоні лобка за жіночим типом
7. Гіпоплазія чи атрофія яєчок
8. Іноді порушення інтелекту

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Мінімальним діагностичним набором клінічних ознак KS є: гіпогеніталізм, гіпергонадотропний гіпогонадізм у високорослих осіб з фенотиповою чоловічою статтю, маленькі розміри яєчок, безпліддя.

Методи постнатальної діагностики синдрому Клайнфельтера

1. *Визначення тілець Барра та F-хроматину в клітинах буккального епітелію.* Синдром Клайнфельтера відрізняється одночасною наявністю тілець Барра та F-хроматину в клітинах буккального епітелію. Значне збільшення кількості тілець Барра у хворих свідчить про полісомію X.

Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження. Верифікація діагнозу KS проводиться за допомогою каріотипування, FISH-аналізу.

Каріотип. При каріотипуванні найчастіше ідентифікується додаткова X-хромосома. Каріотип 47, XXY хворого з KS наведений на рис. 93.



Рис. 93. Каріотип 47, XXY хворого з синдромом Клайнфельтера [Nagvenkar P. та співавт., 2005]

3.1.2.2.2.1.6. Лікування хворих на синдром Клайнфельтера

Лікування симптоматичне.

За наявності ознак гіпергонадотропного гіпогонадізму рекомендується замісна терапія тестостероном чи оксандролоном.

3.1.2.2.2.1.7. Медичні фонди синдрому Клайнфельтера

Американська асоціація інформації та підтримки при синдромі Клайнфельтера (American Association for Klinefelter Syndrome Information and Support – AAKSIS; <https://rarediseases.org/non-member-patient/american-association-for-klinefelter-syndrome-information-and-support/>).

Асоціація KS (Klinefelter’s Syndrome Association – KSA), <https://www.ksa-uk.net/>).

Ресурси KS (Klinefelter Syndrome Resources), <https://www.chop.edu/conditions-diseases/klinefelter-syndrome/health-resources>).

Рекомендована література

1. Сорокман Т.В., Попелюк Н. О., Макарова О. В. Синдром Клайнфельтера у дітей і підлітків: поєднання генетики й ендокринології. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):223–229.
2. Butler G, Srirangalingam U, Faithfull J, Sangster P, Senniappan S, Mitchell R. Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. Arch Dis Child. 2023 Mar;108(3):166–171. doi: 10.1136/archdischild-2020-320831. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35948402; PMCID: PMC7614197.
3. Dossin F, Heard E. The Molecular and Nuclear Dynamics of X–Chromosome Inactivation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2022 May 17;14(4): a040196. doi: 10.1101/cshperspect.a040196. PMID: 34312245; PMCID: PMC9121902.
4. Fainberg J, Hayden RP, Schlegel PN. Fertility management of Klinefelter syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019 Nov;14(6):369–380. doi: 10.1080/17446651.2019.1671821. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31587581.

5. Giagulli VA, Campone B, Castellana M, Salzano C, Fisher AD, de Angelis C, et al. On Behalf Of The Klinefelter ItaliaN Group King. Neuropsychiatric Aspects in Men with Klinefelter Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):109–115. doi: 10.2174/1871530318666180703160250. PMID: 29972105; PMCID: PMC7360906.
6. Grande G, Graziani A, Di Mambro A, Selice R, Ferlin A. Osteoporosis and bone metabolism in patients with Klinefelter syndrome. *Endocr Connect*. 2023 Jul 5;12(8): e230058. doi: 10.1530/EC-23-0058. PMID: 37166398.
7. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev*. 2018 Aug 1;39(4):389–423. doi: 10.1210/er.2017-00212. PMID: 29438472.
8. Gravholt CH, Ferlin A, Gromoll J, Juul A, Raznahan A, van Rijn S, et al. New developments and future trajectories in supernumerary sex chromosome abnormalities: a summary of the 2022 3rd International Workshop on Klinefelter Syndrome, Trisomy X, and XYY. *Endocr Connect*. 2023 Feb 8;12(3): e220500. doi: 10.1530/EC-22-0500. PMID: 36598290; PMCID: PMC9986408.
9. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018 Sep;86:135–144. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.017. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29382506.
10. Lizarazo AH, McLoughlin M, Vogiatzi MG. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Feb;26(1):60–65. doi: 10.1097/MED.0000000000000454. PMID: 30507702.
11. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res*. 2005 Jul;122(1):34–42. PMID: 16106088.
12. Paduch DA, Fine RG, Bolyakov A, Kiper J. New concepts in Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2008 Nov;18(6):621–7. doi: 10.1097/MOU.0b013e32831367c7. PMID: 18832949.
13. Peña VN, Kohn TP, Herati AS. Genetic mutations contributing to non-obstructive azoospermia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020

- Dec;34(6):101479. doi: 10.1016/j.beem.2020.101479. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33390350.
14. Rajabzadeh M, Taheri N, Jazayeri O. 49, XXXXY syndrome: A case study and a systematic review of clinical features among the Iranian population. *Clin Case Rep.* 2022 Sep 24;10(9): e6342. doi: 10.1002/ccr3.6342. PMID: 36188049; PMCID: PMC9508802.
 15. Rojas AP, Vo DV, Mwangi L, Rehman S, Peiris AN. Oncologic manifestations of Klinefelter syndrome. *Hormones (Athens).* 2020 Dec;19(4):497–504. doi: 10.1007/s42000-020-00241-7. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33000452.
 16. Skakkebaek A, Wallentin M, Gravholt CH. Klinefelter syndrome or testicular dysgenesis: Genetics, endocrinology, and neuropsychology. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:445–462. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00032-4. PMID: 34238477.
 17. Swanson K, Bishop JC, Al-Kouatly HB, Makhamreh M, Felton T, Vora NL, et al. Prenatal phenotype of 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenat Diagn.* 2023 Feb;43(2):207–212. doi: 10.1002/pd.6071. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34874073; PMCID: PMC9170827.
 18. White M, Zacharin MR, Fawcett S, McGillivray G. Klinefelter Syndrome: What should we tell prospective parents? *Prenat Diagn.* 2023 Feb;43(2):240–249. doi: 10.1002/pd.6250. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36225116.
 19. Williams LA, Pankratz N, Lane J, Krailo M, Roesler M, Richardson M, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2018 Oct 1;124(19):3900–3908. doi: 10.1002/cncr.31667. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30291793; PMCID: PMC6241518.

3.1.2.2.2. СИНДРОМ 47, ХУУ (СИНДРОМ ДЖЕЙКОБС)

Синдром 47, ХУУ, або синдром Джейкобс (47, ХУУ syndrome, Jacobs syndrome; ОРФНА #2848) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить одночасне співіснування однієї Х-хромосоми та двох Y-хромосом в ядрі клітин. Вперше цей синдром описала шотландська генетикня Патрісія Енн Джейкобс (Patricia Ann Jacobs) у 1960 році.

3.1.2.2.2.1. Розповсюдженість синдрому Джейкобс

Частота зустрічальності синдрому 47, ХУУ серед живонароджених з фенотиповою чоловічою статтю становить 1 на 1000. Серед осіб з фенотиповою чоловічою статтю та антисоціальною поведінкою рівень поширеності синдрому Джейкобс досягає 2–3 %. Синдром Джейкобс посідає друге місце у структурі трисомій гоносом.

3.1.2.2.2.2. Етіологія синдрому полісомії 47, ХУУ

Синдром Джейкобс пов'язаний з наявністю в хромосомному наборі людини додаткової У-хромосоми. Найчастіше в основі синдрому Джейкобс лежить нерозходження У-хроматид при мейозі II гамет батька.

Альтернативним механізмом розвитку синдрому Джейкобс є постзиготичне мітотичне нерозходження, що виникає під час раннього ембріонального розвитку. Постзиготичне мітотичне нерозходження призводить до розвитку мозаїцизму 46, ХУ/47, ХУУ, який зустрічається набагато рідше, ніж немозаїчна форма.

3.1.2.2.2.3. Патогенез синдрому Джейкобс

Вплив додаткової батьківської У-хромосоми на розвиток синдрому Джейкобс залишається маловивченим феноменом.

3.1.2.2.2.4. Клінічні прояви синдрому Джейкобс

Провідною клінічною ознакою синдрому Джейкобс є високорослість, яка стає клінічно значущою після п'яти- або шестирічного віку в осіб з фенотиповою чоловічою статтю (рис. 94).

Приблизно у половини хворих відзначаються аномалії зубів (мезіальна оклюзія, макродентія) (рис. 95). Характерними дисморфіями синдрому 47, ХУУ вважають макроцефалію (30 %), гіпертелоризм очних яблук (60 %), клинодактилію мізинців, вальгусну деформацію колінного суглоба, плоскостопість (рис. 96).

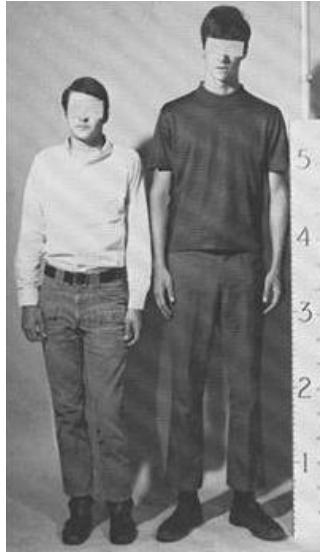


Рис. 94. Загальний вигляд хворого на синдром Джейкобс (хворий праворуч) [<https://intersexual.wordpress.com/about/47-xyy/>]



Рис. 95. Макродентія у хворого із синдромом Джейкобс [<https://www.facebook.com/p/Jacobs-Syndrome-100071305032848/>]



Рис. 96. Плоскостопість у хворого на синдром Джейкобс
[<https://www.facebook.com/p/Jacobs-Syndrome-100071305032848/>]

У хворих на синдром Джейкобс зазвичай спостерігаються нормальні інтелектуальні здібності або помірне відставання в розумовому розвитку, порушення мови, затримка розвитку рухових навичок, РАС, СДУГ, схильність до асоціальної поведінки, м'язова гіпотонія, висока частота розвитку бронхіальної астми (38 %).

Тривалість життя в осіб із синдромом Джейкобс у середньому на 10 років менша, ніж середньопопуляційне значення.

Прогноз тривалості життя сприятливий.

3.1.2.2.2.5. Діагностика синдрому Джейкобс

Враховуючи малосимптоматичні прояви синдрому 47, ХУУ, у 85 % захворювання не діагностуються. Середній вік хворих на момент встановлення діагнозу становить приблизно 17 років.

3.1.2.2.2.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Джейкобс

При проведенні пренатальної діагностики синдрому 47, ХУУ використовують неінвазивні та інвазивні методи, такі самі як і при діагностиці полісомії 47, ХХУ. Перевага надається NIPT.

3.1.2.2.2.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Джейкобс

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Мінімальною діагностичною ознакою синдрому Джейкобс є високорослість в осіб з фенотиповою чоловічою статтю.

Методи постнатальної діагностики синдрому 47, ХУУ

1. Визначення тілець Барра та F-хроматину в клітинах буккального епітелію. Значне збільшення кількості F-хроматину в осіб з фенотиповою чоловічою статтю свідчить про полісомію Y.

2. Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження. Для остаточної діагностики синдрому Джейкобса рекомендується каріотипування, FISH-аналіз.

3. Каріотип. Під час каріотипування ідентифікується додаткова Y-хромосома. Каріотип 47, ХУУ хворого із синдромом Джейкобс представлений на рис. 97.



Рис. 97. Каріотип 47, ХУУ хворого на синдром Джейкобс
[<http://www.pathology.washington.edu/galleries/cytogallery/main.php?file=xyy>]

3.1.2.2.2.6. Лікування хворих на синдром Джейкобс

Лікування симптоматичне.

3.1.2.2.2.7. Медичні фонди синдрому Джейкобс

Асоціація синдрому ХYY Австралії Inc (ХYY Syndrome Association of Australia Inc; <https://xyyaustralia.org/>).

Фонд Фокус (The Focus Foundation; <https://thefocusfoundation.org/x-and-y-chromosomal-variations/xyy/>).

Рекомендована література

1. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, et al. 47, ХYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1085–94. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.037. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810129; PMCID: PMC4097881.
2. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, et al. 47, ХYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1085–94. doi:10.1016/j.jpeds.2013.05.
3. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The ХYY syndrome: a follow-up study on 38boys. *Genet Couns*. 2003;14(3):267–79.
4. Lalatta F, Folliero E, Cavallari U, Di Segni M, Gentilin B, Fogliani R, et al. Early manifestations in a cohort of children prenatally diagnosed with 47, ХYY. Role of multidisciplinary counseling for parental guidance and prevention of aggressive behavior. *Ital JPediatr*. 2012 Oct 3;38:52. doi: 10.1186/1824-7288-38-52.
5. Ridder LO, Berglund A, Stochholm K, Chang S, Gravholt CH. Morbidity, mortality, and socioeconomics in Klinefelter syndrome and 47, ХYY syndrome: a comparative review. *Endocr Connect*. 2023 Apr 26;12(5):e230024. doi: 10.1530/EC-23-0024. PMID: 37098811; PMCID: PMC10160544.
6. Scheidt L, Sanabe ME, Diniz MB. Oral, physical, and behavioral aspects of patient with chromosome 47, ХYY syndrome. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2015 Oct-Dec;33(4):347–50. doi: 10.4103/0970-4388.165719. PMID: 26381641.
7. Sood B, Clemente Fuentes RW. Jacobs Syndrome. 2022 Sep 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32491631.

3.1.2.2.2.3. СИНДРОМ ТРИСОМІЇ X

Синдром трисомії X (trisomy X syndrome, triple X, triplo-X syndrome; ORPHA #3375) – хромосомне захворювання, в основі якого лежить наявність трьох копій X-хромосом у ядрі клітин. Цей синдром вперше описаний шотландською генетикинею Патрісією Енн Джейкобс (Patricia Ann Jacobs) у 1959 році у 35-річної жінки з нормальним інтелектуальним розвитком, вторинною аменореєю та безпліддям. Синдром трисомії X іноді називають синдромом «супержінки».

3.1.2.2.2.3.1. Розповсюдженість синдрому трисомії X

Частота зустрічальності трисомії X становить 1:1000–1:1200 серед новонароджених з фенотиповою жіночою статтю. Серед осіб жіночої статі з розумовою відсталістю синдром трисомії X зустрічається більш ніж у 1 % випадків.

3.1.2.2.2.3.2. Етіологія синдрому трисомії X

Синдром трисомії X обумовлений наявністю в хромосомному наборі трьох копій X-хромосоми. Найчастіше зустрічається немозаїчна форма трисомії 47, XXX, в основі якої у 80 % випадків лежить нерозходження гоносом при мейозі I (60 %) та статевих хроматид при мейозі II (20 %) гамет матері.

Мозаїчні форми зустрічаються рідко, приблизно в 10 % випадків, і можуть зустрічатися в комбінаціях, таких як: 46, XX/47, XXX; 47, XXX/48, XXXX і 45, X/47, XXX; 45, X/46, XX/47, XXX.

3.1.2.2.2.3.3. Патогенез синдрому трисомії X

У осіб з генетичною жіночою статтю – 46, XX – в одній X-хромосомі гени перебувають в активному стані, тоді як в іншій X-хромосомі більшість генів (90–95 %) інактивовано в усіх клітинах організму. Таким чином, 5–10 % генів, розташованих на хромосомі X, експресуються на обох хромосомах.

При трисомії 47, XXX із трьох копій X-хромосом дві копії X-хромосом перебувають в інактивованому стані. Відомо, що X-інактивація відбувається на ранній стадії бластогенезу та кон-

тролюється центром інактивації Х-хромосоми, який не інактивує лише одну Х-хромосому, незалежно від їх загальної кількості. Однак певні сегменти PAR1 і PAR2 Х-хромосоми, які містять гомологи Y-хромосоми, не інактивуються на жодній копії Х-хромосоми. Приблизно 5–10 % генів, розташованих поза регіонами PAR Х-хромосоми, також уникають Х-інактивації. Гени хромосоми, які уникають інактивації, у хворих із трисомією 47, XXX експресуються на всіх трьох копіях Х-хромосоми. Надмірна експресія цієї групи генів зумовлює розвиток фенотипових особливостей синдрому трисомії Х.

3.1.2.2.3.4. Клінічні прояви синдрому трисомії Х

Клінічна картина синдрому трисомії Х надзвичайно варіабельна – від майже здорових фертильних осіб з фенотиповою жіночою статтю до індивідуумів з вираженим гіпергонадотропним гіпогонадизмом, олігофренією та безплідністю. У більшості випадків синдром трисомії Х через мінімальні клінічні прояви діагностується при дослідженні каріотипу, призначеного за іншими показаннями. Для синдрому трисомії Х характерні високорослість, маловиражені черепно-лицьові дисморфії, такі як: епікант, гіпертелоризм очних яблук (рис. 98), деякі аномалії кістково-м'язової системи (відносно довгі нижні кінцівки, лійкоподібна деформація грудної клітки, клинодактилія, плоскостопість, м'язова слабкість або низький тонус м'язів).

У хворих на синдром трисомії Х децю частіше трапляються вроджені аномалії сечостатевої системи (5–12 %) та вади серця (ДМПП, ДМШП).

Жінки з каріотипом 47, XXX в основному мають нормальний фізичний та психічний розвиток. Переважно у хворих із синдромом трисомії Х не відзначається відхилень у статевому розвитку. Приблизно у третини хворих з синдромом трисомії Х відзначається порушення репродуктивної функції (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза), безпліддя.



Рис. 98. Загальний вигляд у хворих на синдром трисомії X
[Wigby K, D'Eragnier C. та співавт., 2016]

Патогномічно помірне зниження рівня інтелекту, затримка мовного розвитку. Також характерними є підвищений рівень тривожності, сором'язливість, низька самооцінка, дистимічні розлади, порушення соціальної адаптації. Приблизно у 25–40 % випадків у хворих із синдромом трисомії X спостерігається СДУГ.

Синдромом трисомії X несе підвищений ризик розвитку шизофренії, маніакально-депресивного психозу та інших психічних захворювань.

3.1.2.2.3.5. Діагностика синдрому трисомії X

3.1.2.2.3.5.1. Пренатальна діагностика синдрому трисомії X

Пренатальна діагностика синдрому ґрунтується на методах, які застосовуються при діагностиці анеуплоїдій. Вважають, що трисомію X можна ідентифікувати пренатально за допомогою аналізу кДНК плода в материнській сироватці крові.

3.1.2.2.3.5.2. Постнатальна діагностика синдрому трисомії X

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Мінімальною діагностичною ознакою синдрому 47, XXX є помірна розумова відсталість в осіб із фенотиповою жіночою статтю.

Методи постнатальної діагностики синдрому 47, XXX

1. *Визначення тілець Барра в клітинах буккального епітелію.* Значне збільшення кількості тілець Барра в осіб жіночої статі свідчить про високу ймовірність полісомії X.

2. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Рекомендується каріотипування та FISH-аналіз з використанням зондів X-хромосоми.

3. *Каріотип.* Каріотип 47, XXX хворої з синдромом 47, XXX наведений на рис. 99.

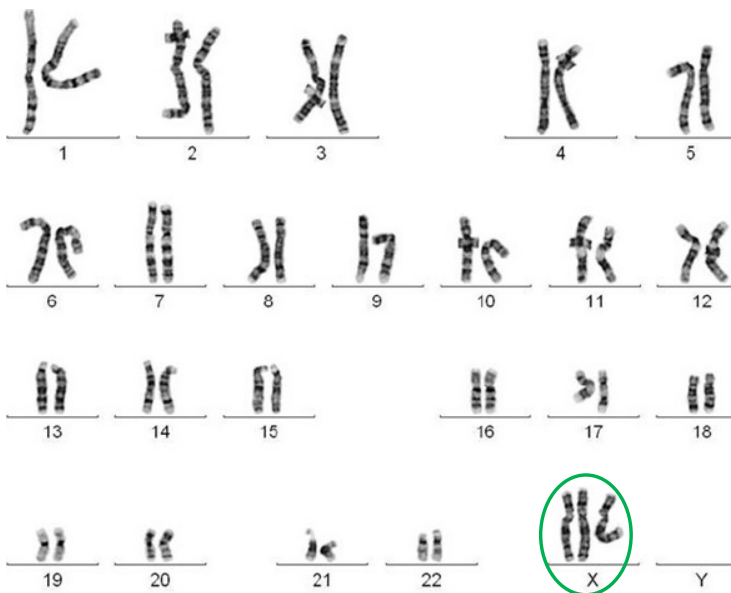


Рис. 99. Каріотип 47, XXX хворої на синдром трисомії X [Vandersteen A. M. та співавт., 2009]

3.1.2.2.2.3.6. Лікування хворих із синдромом трисомії X
Лікування симптоматичне.

При гіпергонадотропному гіпогонадизмі показано замісну терапію жіночими статевими гормонами.

3.1.2.2.2.3.7. Медичні фонди синдрому трисомії X

Національна організація рідкісних захворювань (National Organization for Rare Disorders – NORDD; <https://rarediseases.org/rare-diseases/trisomy-x/>).

Рекомендована література

1. Gravholt CH, Ferlin A, Gromoll J, Juul A, Raznahan A, van Rijn S, et al. New developments and future trajectories in supernumerary sex chromosome abnormalities: a summary of the 2022 3rd International Workshop on Klinefelter Syndrome, Trisomy X, and XYY. *Endocr Connect.* 2023 Feb 8;12(3): e220500. doi: 10.1530/EC-22-0500. PMID: 36598290; PMCID: PMC9986408.
2. Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jan;44(1):9–21. doi: 10.1038/s41386-018-0153-2. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30127341; PMCID: PMC6235860.
3. Kim MJ, Jeong HR. Spontaneous Sexual Development and Heavy Menstrual Bleeding in 45, X Monosomy and 45, X/47, XXX Mosaic Turner Syndrome and a Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020 Oct;33(5):602–606. doi: 10.1016/j.jpag.2020.04.002. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32315714.
4. Tang R, Lin L, Guo Z, Hou H, Yu Q. Ovarian reserve evaluation in a woman with 45, X/47, XXX mosaicism: A case report and a review of literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Jul;7(7): e00732. doi: 10.1002/mgg3.732. Epub 2019 May 8. PMID: 31070017; PMCID: PMC6625135.
5. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 11;5:8. doi: 10.1186/1750-1172-5-8. PMID: 20459843; PMCID: PMC2883963.

6. Vandersteen AM, Moore D, Donaghue C, MacFarlane N, Josifova D. Genetic diagnosis in clinical psychiatry: A case report of a woman with a 47, XXX karyotype and Fragile X syndrome. *Eur. J. Psychiat.* 2009;23(1):31–36.;
7. Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, Tartaglia N. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2016 Nov;170(11):2870–2881. doi: 10.1002/ajmg.a.37688. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27644018; PMCID: PMC6501572.

3.2. ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ, ОБУМОВЛЕНІ ЗМІНОЮ СТРУКТУРИ ХРОМОСОМ

Хромосомні аберації (синдроми мікрodelецій, мікродуплікацій), субтеломерні перебудови, інтерстиціальні дисбаланси та комплексні хромосомні структурні перебудови трапляються у 37 %, 26 %, 19 % та 10 % випадків відповідно.

3.2.1. СИНДРОМИ ХРОМОСОМНИХ ДЕЛЕЦІЙ

Делеції є найчастішою перебудовою хромосом й ідентифіковані на всіх 23 хромосомах людини. Розрізняють великі та мікрodelеції. Великі делеції є хромосомними перебудовами з втратою генетичного матеріалу, які визначаються за допомогою світлового мікроскопа, а мікрodelеції – хромосомні перебудови з втратою генетичного матеріалу, які не визначаються при каріотипуванні. Мікрodelеції можуть бути обумовлені втратою всього кількох генів, розташованих у локусах, що розміщені суміжно (синдром суміжних генів).

Візуалізація великих делецій деяких хромосом подано на рис. 100.

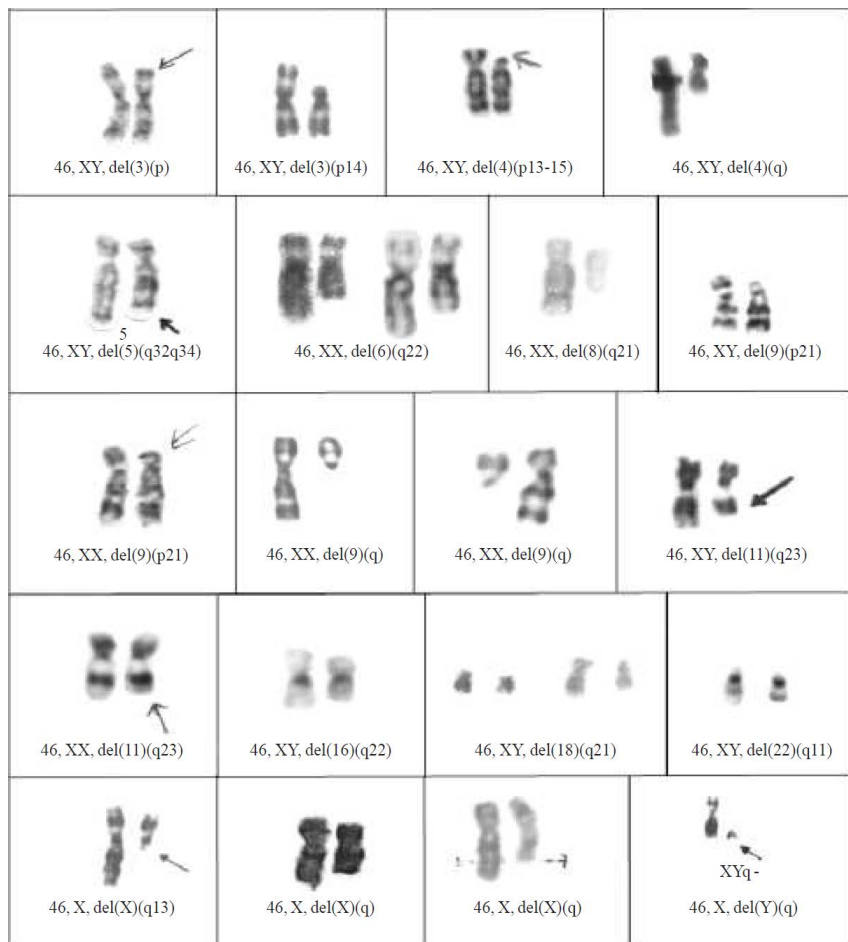


Рис. 100. Делеції деяких хромосом [Nanjappa L. та співавт., 2011]

Мікроделеції ідентифікують за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження.

На більшості хромосом делеції можуть виникати як на довгому, так і на короткому плечі, у той час як на 13-й, 14-й, 15-й, 21-й, 22-й хромосомах делеції спостерігається тільки на довгому плечі.

Делеції Х-хромосоми асоційовані з розвитком розумової відсталості, делеції 3p, 3q, 4p, 4q, 5q, 6p, 9p, 9q, 11q, 17p, 17q, 18q, 22q – з розвитком розумової відсталості та різноманітних вад розвитку центральної нервової системи, внутрішніх органів, кістково-м'язової системи. Делеції 11q, 17p переважно асоційовані з вадами розвитку центральної нервової системи; делеції 3q, 5q, 11q, 16q, 18q – з вадами розвитку респіраторної системи, делеції 11q, 22q – з вадами розвитку серцево-судинної системи; делеції 5q – з вадами розвитку травного тракту; делеції 4p, 8q, 9q, 11q, 16q, 22q – з вадами розвитку сечостатевої системи, делеції 18q – з вадами розвитку ендокринної системи; делеції 3p, 3q, 4p, 5q, 6q, 9p, 11q, 15q, 16q, 17p, 22q – з вадами розвитку кістково-м'язової системи.

Найчастіше зустрічаються такі нозологічні одиниці, які зумовлені великими делеціями, серед них: синдром делеції 1p36, синдром Вольфа-Хіршхорна (делеція 4p), синдром котячого крику (делеція 5p); а мікроделеціями є синдром Сотоса (делеція 5q35), синдром Вільямса (делеція 7q11.23), синдроми делеції 16p11.2 і 16p13.11, синдром Сміт-Магеніс (делеція 17p11.2), синдром Кулена-де Фріза (делеція 17q21.31), синдром Ді Джорджі (делеція 22q11.2), синдроми Прадера-Віллі та Ангельмана (делеція 15q11-q13).

3.2.1.1. СИНДРОМ ДЕЛЕЦІЇ 4p (СИНДРОМ ВОЛЬФА-ХІРШХОРНА)

Синдром делеції 4p, або синдром Вольфа-Хіршхорна (deletion 4p syndrome, Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS); ORPHA #280) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить делеція регіону короткого плеча хромосоми 4, що включає критичну область 4p16.3. Вперше делеція 4p була описана американським педіатром і генетиком Куртом Хіршхорном (Kurt Hirschhorn) і колегами в 1961 році у дитини з дефектами зрощення середньої лінії, низькою масою тіла при народженні, відставанням у розвитку і судомними нападами. У 1965 році німецький генетик

Ульріх Вольф (Ulrich Wolf) та співавтори повідомили про другого хворого з аналогічними ознаками захворювання.

3.2.1.1.1. Розповсюдженість синдрому Вольфа-Хіршорна

Розповсюдженість WHS коливається від 0,2 до 0,5 випадків на 10 000 населення.

3.2.1.1.2. Етіологія синдрому Вольфа-Хіршорна

Приблизно, у 50–60 % хворих WHS обумовлений простою парціальною делецією *de novo* дистальної частини короткого плеча хромосоми 4. У 40 %–50 % випадків WHS асоційований з незбалансованою транслокацією з дуплікацією. У батьків-носіїв збалансованої транслокації ділянки р16.3 хромосоми 4 визначається високий ризик народження дитини з WHS.

3.2.1.1.3. Патогенез синдрому Вольфа-Хіршорна

Основні фенотипові прояви WHS (затримка розвитку довжини тіла, черепно-лицьові дисморфії, розумова відсталість, судоми) зумовлені гаплонедостатністю кількох тісно зчеплених генів (табл. 41).

Таблиця 41
Гени регіону р16.3 хромосоми 4, асоційовані з розвитком фенотипових ознак WHS

Ген	Назва протеїну	Функція гена	Асоційований фенотип
<i>CPLX1</i>	Комплексин 1 (complexin 1)	Вивільнення нейротрансмітерів	Епілептична енцефалопатія
<i>CTBP1</i>	C-термінальний зв'язуючий білок 1 (C-terminal binding protein 1)	Регуляція активності ферментів, що модифікують хроматин	Гіпотонія, атаксія, затримка розвитку, синдром дефекту емалі зубів
<i>FGFR3</i>	Рецептор 3 фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor 3)	Рецепція фактору зростання фібробластів	Скелетна дисплазія
<i>LETM1</i>	Трансмембранний протеїн 1, що містить лейциновий zipper і домен EF-руки (leucine zipper and EF-hand containing transmembrane protein 1)	Бере участь у передачі Ca ²⁺ сигналів	Вважається основним геном, асоційованим з розвитком судом при WHS
<i>MSX1</i>	msh гомеобокс 1 (msh homeobox 1)	Репресор активності промотора гена GlnR	Агенезія зубів, гіпоспадія, мікропеніс, крипторхізм, гіпогонадизм
<i>MAT8L</i>	Протеїн, подібний до N-ацетилтрансферази 8 (N-acetyltransferase 8 like)	Регулювання ліпогенезу	Затримка психомоторного розвитку, розвитку мікроцефалії, судоми
<i>NICOL1</i>	Регулятор 1 онтогенезу клітин, що взаємодіє з NELL2 (NELL2 interacting cell ontogeny regulator 1)	Експресується виключно у мозковій тканині	Когнітивний дефіцит, неврологічні порушення
<i>NSD2</i>	Протеїн 2 домену SET, що зв'язується з ядерним рецептором (nuclear receptor binding SET domain protein 2)	Метилювання H3K36	Розумова відсталість, затримка фізичного розвитку, черепно-лицьові дисморфії, вади серця
<i>PIGG</i>	Протеїн фосфатидилінозитолгліканового якоря біосинтезу класу G (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G)	Представник шляху біосинтезу якоря фосфатидилінозитолгліканів	Розумова відсталість, м'язова гіпотонія та судоми

Критична область синдрому Вольфа-Хіршхорна (Wolf-Hirschhorn syndrome critical region – WHSCR) складається з двох областей у межах сегмента p16.3 хромосоми 4. Область WHSCR1 несе ген *LETM1*; WHSCR2 – ген-кандидат 1 синдрому Вольфа-Хіршхорна (Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 – WHSC1) – ген протеїну 2 домену SET, що зв'язує ядерний рецептор (nuclear receptor binding SET domain protein 2 – NSD2). Протеїн LETM1 є Ca^{2+} зв'язуючим білком; а NSD2 являє собою гістонову метилтрансферазу, яка здійснює метилювання сайту H3K36. Продемонстровано, що делеція цих генів високо асоційована з розвитком WHS.

Ген *LETM1* є асоційованим із затримкою фізичного розвитку та типових ознак черепно-лицьових аномалій, а також розвитком судомних параксизмів. Справді порушення мітохондріального гомеостазу Ca призводить до надмірного вивільнення активних кисневмісних форм кисню та розвитку мітохондріальної дисфункції в нейронах, ступінь якої корелює з тяжкістю судомних нападів і нейродегенеративних розладів. Однак зниження експресії одного гена *LETM1* недостатньо для індукції судом. Згідно з коморбідною моделлю патогенезу WHS, судомна активність при WHS обумовлена поєднанням гаплонедостатності трьох генів: *LETM1*, *CPLX1* і *PIGG*. Комплексин 1 (complexin 1 – CPLX1) являє собою пресинаптичний регуляторний білок, який регулює вивільнення нейротрансмітерів; а фосфатидилінозитолглікановий якірний протеїн біосинтезу класу G (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G – PIGG) бере участь у біосинтезі та транспорті глікозилфосфатидилінозитолів, діючи як якір ліпідного бішару клітинної мембрани.

Опосередковане протеїном NSD2 метилювання 36 лізинового залишку гістону H3 (H3K36me) підтримує стабільність геному, визначає рівень транскрипції генів, активність рекомбінації та репарації пошкодженої ДНК. Маркер H3K36me3 безпосередньо інгібує EZH2-залежне метилювання сайту H3K27 та формування

репресивної мітки H3K27me3. Гаплонедостатність гена *NSD2* супроводжується зміною ландшафту метилювання H3K36, а отже зміною рівня транскрипції генів. У людини *NSD2* є єдиним геном, який зазнає делеції у всіх описаних випадках WHS, тож вважається, що його делеція визначає основні фенотипові прояви синдрому, такі як: затримка фізичного розвитку, черепно-лицьові дисморфії, вади серця. Продемонстровано, що у мишей з делецією гена *Nsd2* визначається затримка росту та дисморфії, подібні до WHS.

Також затримка фізичного розвитку, черепно-лицьові дефекти, вроджені вади серця та скелетні аномалії пов'язані з делецією гена протеїну 1, подібного до рецептора фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor like 1 – FGFR1), розташованого на р16.3 хромосоми 4 дистальніше за регіон WHSCR.

Затримка фізичного розвитку та мікроцефалія можуть бути пов'язані й з делецією генів *SLBP*, *NICOL1*. Ген білка, що зв'язує стовбурову петлю (stem-loop binding protein – SLBP), знаходиться теломерно стосовно WHSC2 і бере участь у регуляції синтезу білка, забезпечуючи доступність гістонів під час S-фази для хроматин-модифікуючих комплексів. Гаплонедостатність *SLBP* призводить до зміни структури хроматину та пов'язана з уповільненням прогресування клітинного циклу, порушенням реплікації ДНК. Делеція гена *NICOL1* призводить до гіпоплазії кіркових та мозочкових структур, а також пов'язана з порушенням пластичності нейронів головного мозку людини.

Агенезія зубів, гіпоспадія, мікропеніс та крипторхізм асоційовані з гаплонедостатністю гомеобоксного гена *MSX1*. Так, встановлено, що делеції сегментів, що несуть ген *MSX1*, та безпосередньо мутації гена *MSX1* пов'язані з виникненням орофациальних вад розвитку. Зокрема, мутації гена *MSX1* викликають агенезію других премолярів і третіх молярів, а в поєднанні з мутацією гена парного боксу 9 (paired box 9 – PAX9), розташованого

на хромосомі 14, призводять до виникнення гнатопалатосхізу. Гомозиготна мутація гена *MSX1* є основою зубо-нігтьового синдрому Віктоп (Wiktop syndrome). Відомо, що протеїн *MSX1* просуває диференціювання гонадотропних нейронів, у зв'язку з чим гаплонедостатність гена *MSX1* зумовлює розвиток гіпогонадного фенотипу у хворих на WHS.

3.2.1.1.4. Клінічні прояви синдрому Вольфа-Хіршорна

Клінічні прояви WHS вирізняються високою варіабельністю. Експресія патологічного фенотипу залежить від масштабу делеції 4p і комбінації генів, що підлягають делеції.

У більшості хворих на WHS визначається внутрішньоутробна затримка розвитку довжини тіла та мікроцефалія (75 %). Низький темп фізичного розвитку характерний і для постнатального періоду життя. Незважаючи на адекватне споживання харчових інгредієнтів та калорій у всіх хворих на WHS розвивається дефіцит маси тіла. Пре- та постнатальна затримка фізичного розвитку у хворих з WHS поєднується з черепно-лицьовими дисморфіями, вадами розвитку різних органів і систем (серця (25–50 %), нервової (25–50 %), травної, сечовидільної, статеві, кістково-м'язової систем (50–75 %)) та судомними пароксизмами (табл. 41).

Таблиця 41

Дисморфії, вади розвитку, асоційовані із синдромом Вольфа-Хіршорна

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця	Вади травного тракту	Вади сечовидільної та статеві системи	Вади опорно-рухового апарату
<p>Мікроцефалія. Доліхоцефалія. Високий лоб. Гіпертелоризм очних яблук. Виступаюча глабела. Широке перенісся. Форма носа, що нагадує гачок. Короткий підносний жолобок. Опущені куточки рота. Мікрогнатія. Гнатопалатосхіз. Аномальне розташування вušних раковин. Селективна агенезія зубів</p>	<p>Гіпоплазія мозолистого тіла</p>	<p>ДМШП. ДМПП. Гіпоплазія лівих відділів серця. Тетрада Фалло</p>	<p>Різні дефекти розвитку кишечника</p>	<p>Підковоподібна нирка. Агенезія нирок. Кістозна дисплазія нирок. Екстрофія сечового міхура. Гіпоспадія. Мікропеніс. Крипторхізм</p>	<p>Сколіоз. Роздвоєння кисті. Клишоногість</p>

Типові риси обличчя при WHS включають: мікроцефалію (80 %), високий лоб, виступаючі надбрівні дуги, високо вигнуті брови, гіпертелоризм очних яблук, виступаючу глабелу (ділянку лобової кістки, що розташована між бровами) – 75 %, широке перенісся з гачкуватим носом, короткий підносний жолобок, мікрогнатію, опущені куточки рота (75 %). Поєднання високого лоба та глабелу, що виступає, формують особливості будови обличчя, яке за формою нагадує «шолом грецького воїна» (рис. 101).

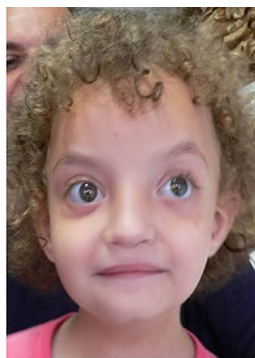
**Del 4p15.3****Del 12.57-13.03Mb****Del 4.5Mb****Del 3.8Mb****Del 3.11-3.31Mb**

Рис. 101. Типові риси обличчя у хворих на WHS [Battaglia A. та співавт., 2015]

Птоз повік визначається у 50 % випадків, іноді зустрічається гіпоплазія повік. Гнатопалатосхіз характеризує 25–50 % випадків WHS, за яких розмір втраченої ділянки хромосоми 4p становить понад 3,5 Mb. Зазвичай у хворих з WHS погано диференційовані вушні раковини через недорозвинену хрящову тканину. Вушні раковини нахилені назад та/або розташовані досить низько (рис. 102).

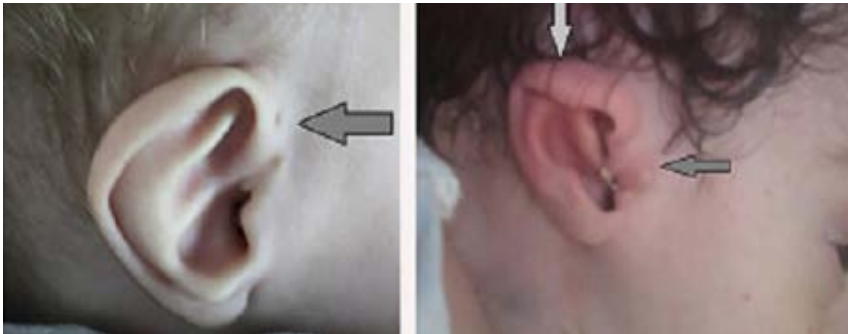


Рис. 102. Аномальні вушні раковини у хворих з WHS [Mekkaawy МК. та співавт., 2021]

Приблизно у половині випадків WHS у хворих спостерігається аномальний розвиток зубів у вигляді уповільненого прорізування зубів, агенезії верхніх іклів або нижніх бічних різців та тауродонтизму. Тауродонтизм – це аномалія розвитку багатокоренових зубів, яка характеризується збільшенням їхньої пульпарної камери.

При синдромі WHS часто трапляються діафрагмальна кила, гіпоспадія (25–50 %), єдина пупкова артерія (25 %).

У постнатальному періоді життя у хворих з WHS виникають тяжкі судоми, розвивається м'язова гіпотонія та втрата м'язової маси. Поєднання генералізованої м'язової гіпотонії з гіпотрофією м'язів нижніх кінцівок вважають патогномонічною ознакою WHS. Виникнення судом визначається у 90 % хворих на WHS у період

раннього дитинства. Судомний синдром характеризується генералізованими тоніко-клонічними та складними парціальними судомами, які найчастіше провокуються підвищенням температури тіла.

У більшості хворих з WHS відзначаються: затримка психомоторного розвитку та помірна або навіть виражена розумова відсталість. Водночас у них зберігається відносно високий рівень компетентності у навичках соціалізації. Для WHS характерні порушення акту ковтання та труднощі вигодовування.

Також при WHS спостерігаються: різні аномалії органів слуху (глухота) та зору (мікрокорнея, фовеальна гіпоплазія, екзодевіація, колобома верхньої повіки, райдужної оболонки).

Дефіцит імуноглобулінів (IgA/IgG2; ізольований дефіцит IgA), порушення реакції на полісахариди відзначається у 69 % хворих з WHS, ймовірно, імуноглобулінова недостатність є причиною рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів.

Синдром Вольфа-Хіршхорна несе ризик розвитку аденоми печінки. Близько 30 % хворих на WHS помирає, не доживши до дворічного віку.

3.2.1.1.5. Діагностика синдрому Вольфа-Хіршхорна

3.2.1.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Вольфа-Хіршхорна

Пренатальна діагностика синдрому WHS заснована на результатах ультразвукового дослідження, генетичних досліджень амніоцитів та клітин біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Вольфа-Хіршхорна

1. *Ультразвукова діагностика.* Найбільш діагностичними ультразвуковими ознаками WHS є:

- виражена та рання затримка зростання майже у всіх пренатальних випадках;
- мікроцефалія;

- гіпертелоризм очних яблук, виступаюча глабела;
- мікрогнатія;
- дефекти скелета (дефекти хребців, клишоногість, розщеплена кисть);
- вади серця (ДМШП, ДМПП);
- орофаціальне розщеплення;
- дефекти сечостатевого тракту та гіпоспадії;
- тонке мозолисте тіло, гіоплазія мозочка;
- єдина пупкова артерія.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Вольфа-Хіршхорна

Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження. Пренатальна генетична діагностика за допомогою G-смугового каріотипування виявляє від 50 % до 60 % делецій розміром понад 5 Мб. FISH-метод за допомогою специфічних для WHSCR зондів дозволяє верифікувати діагноз у 90 % випадків WHS. Найефективнішим методом діагностики мікрodelеції 4p є СМА.

3.2.1.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Вольфа-Хіршхорна

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Основними клінічними ознаками WHS є: значна пренатальна та постнатальна затримка фізичного розвитку, мікроцефалія, обличчя у вигляді «шолома грецького воїна», помірна або глибока затримка психомоторного розвитку та судомний синдром.

Методи постнатальної діагностики синдрому Вольфа-Хіршхорна

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Каріотипування, СМА та FISH-аналіз. Делеція короткого плеча хромосоми 4 дозволяє поставити остаточний діагноз синдрому WHS.

2. *Каріотип.* Каріотип хворого із синдромом WHS наведений на рис. 103.



Рис. 103. Каріотип 46, XX, del (4) у хворого на синдром WHS [Chen CP. та співавт., 2020]

3.2.1.1.6. Лікування хворих на синдром Вольфа-Хіршхорна

Лікування симптоматичне.

Хворі з WHS потребують консультацій кардіологів, гастроентерологів, нефрологів, неврологів, клінічних генетиків.

3.2.1.1.7. Медичні фонди синдрому Вольфа-Хіршхорна

4p-група підтримки (4p-Support Group, Inc; <https://4p-supportgroup.org/>).

Італійська асоціація синдрому Вольфа-Хіршхорна (Associazione Italiana Sindrome di Wolf-Hirschhorn-AISiWH; <https://www.aisiwh.it/>).

Фонд синдрому Вольфа Хіршхорна (Wolf Hirschhorn Syndrome Trust – WHST; <http://whs4pminus.co.uk/>).

Рекомендована література

1. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn Syndrome – Retired Chapter, for Historical Reference Only. 2002 Apr 29 [updated 2015 Aug 20]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301362.
2. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Sep;169(3):216–23. doi: 10.1002/ajmg.c.31449. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26239400.
3. Derar N, Al-Hassnan ZN, Al-Owain M, Monies D, Abouelhoda M, Meyer BF, Moghrabi N, Alkuraya FS. De novo truncating variants in WHSC1 recapitulate the Wolf-Hirschhorn (4p16.3) microdeletion) syndrome phenotype. *Genet Med.* 2019 Jan;21(1):185–188. doi: 10.1038/s41436-018-0014-8. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29892088.
4. Hirschhorn K. A short history of the initial discovery of the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008 Nov 15;148C(4):244–5. doi: 10.1002/ajmg.c.30186. PMID: 18932223.
5. Mekkiawy MK, Kamel AK, Thomas MM, Ashaat EA, Zaki MS, Eid OM, et al. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Feb;9(2): e1546. doi: 10.1002/mgg3.1546. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217222; PMCID: PMC8077161.
6. Natarajan GK, Mishra J, Camara AKS, Kwok WM. LETM1: A Single Entity With Diverse Impact on Mitochondrial Metabolism and Cellular Signaling. *Front Physiol.* 2021 Mar 18;12:637852. doi: 10.3389/fphys.2021.637852. PMID: 33815143; PMCID: PMC8012663.
7. Paprocka J, Kaminiów K, Yetkin O, Tekturk P, Baykan B, Leiz S, et al. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure.* 2022 Dec 8: S1059–1311(22)00277–1. doi: 10.1016/j.seizure.2022.12.001. Epub ahead of print. PMID: 36526544.
8. Paradowska-Stolarz AM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) – literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014 May-Jun;23(3):485–9. doi: 10.17219/acem/24111. PMID: 24979523.

9. Rjiba K, Ayeche H, Kraiem O, Slimani W, Jelloul A, Ben Hadj Hmida I, et al. Disorders of sex development in Wolf-Hirschhorn syndrome: a genotype-phenotype correlation and MSX1 as candidate gene. *Mol Cytogenet.* 2021 Feb 24;14(1):12. doi: 10.1186/s13039-021-00531-8. PMID: 33627176; PMCID: PMC7905666.
10. Simonini C, Hoopmann M, Kagan KO, Schröder T, Gembruch U, Geipel A. Prenatal sonographic findings in confirmed cases of Wolf-Hirschhorn syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Apr 15;22(1):327. doi: 10.1186/s12884-022-04665-4. PMID: 35428251; PMCID: PMC9013087.
11. Tang F, Zeng Y, Wang L, Yin D, Chen L, Xie D, Wang J. Prenatal phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome: A case series and literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2023 Jun;11(6): e2155. doi: 10.1002/mgg3.2155. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36849216; PMCID: PMC10265096.
12. Xing Y, Holder JL Jr, Liu Y, Yuan M, Sun Q, Qu X, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Aug;298(2):289–295. doi: 10.1007/s00404-018-4798-1. Epub 2018 May 28. PMID: 29808250.
13. Zollino M, Doronzio PN. Dissecting the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype: WHSC1 is a neurodevelopmental gene contributing to growth delay, intellectual disability, and to the facial dysmorphism. *J Hum Genet.* 2018 Aug;63(8):859–861. doi: 10.1038/s10038-018-0476-1. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29884796.

3.2.1.2. СИНДРОМ ДЕЛЕЦІЇ 5p (СИНДРОМ КОТЯЧОГО КРИКУ)

Синдром делеції 5p або синдром котячого крику, (5p deletion syndrome, cri-du-chat (cat cry syndrome) syndrome (CdcS); ОРПНА #281) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить делеція регіону короткого плеча хромосоми 5, що містить критичну область 15.2. Вперше делеція 5p була описана у 1963 році французьким генетиком Джеромом Леженом (Jérôme Lejeune) та колегами.

3.2.1.2.1. Розповсюдженість синдрому котячого крику

Розповсюдженість CdcS коливається від 1 випадку на 15 000 до 1 випадку на 50 000 живонароджених дітей. Синдром котячого крику є однією з хромосомних нозологій, обумовлених делецією суміжних генів, що зустрічаються найчастіше.

3.2.1.2.2. Етіологія синдрому котячого крику

У 80–90 % випадків розвиток синдрому зумовлений делеціями 5p *de novo*, що сталися під час гаметогенезу батька. Отже, лише 10–20 % батьків хворого є носіями делеції 5p.

Термінальні делеції 5p ідентифікуються у 80–90 %, а інтерстиціальні делеції 5p – у 3–5 % випадків Cdc S. У 10–15 % випадків розвиток синдрому пов'язаний з незбалансованою транслокацією.

3.2.1.2.3. Патогенез синдрому котячого крику

В основі розвитку CdcS лежить гаплонедостатність генів критичної області 15.2 короткого плеча хромосоми 5.

Термінальні або інтерстиціальні делеції хромосоми 5p можуть відбуватися з різними точками розривів, що спричиняє широку варіабельність фенотипів синдрому. Варіанти делеції хромосоми 5, у яких зберігається область 15.2 короткого плеча хромосоми 5, не супроводжуються типовими фенотиповими ознаками Cdc S. До нашого часу асоціації гаплонедостатності причинно-важливих генів з фенотиповими проявами CdcS залишаються маловивченим питанням (табл. 43).

Таблиця 43

Асоціації гаплонедостатності генів короткого плеча хромосоми 5 з клінічними проявами синдрому котячого крику

Ген	Локалізація гена	Протеїн	Функція	Фенотипові асоціації
<i>CTNND2</i>	5p15.2	Катенін дельта 2 (catenin delta 2)	Бере участь у формуванні шипиків дендритів нейронів	Розумна відсталість, РАС
<i>CDH18</i>	5p14.3	Кадгерін 18 (cadherin 18)	Беруть участь у нейрогенезі як молекули міжклітинної адгезії	Розумова відсталість
<i>CDH12</i>	5p14.3	Кадгерін 12 (cadherin 12)		
<i>CDH10</i>	5p14.2-p14.1	Кадгерін 10 (cadherin 10)		
<i>CDH9</i>	5p14.1	Кадгерін 9 (cadherin 9)		
<i>CDH6</i>	5p13.3	Кадгерін 6 (cadherin 6)		
<i>MARCH6</i>	5p15.2	Мембранно-асоційований протеїн домену кільцеподібного пальця типу СН 6 (membrane associated ring-CH-type finger 6)		
<i>SEMA5A</i>	5p15.31	Семафорин 5A (semaphorin 5A)	Участь у міграції нейронів	Мікроцефалія, розумова відсталість, затримка психомоторного розвитку, РАС
<i>SLC6A3</i>	5p15.33	Представник 3 сімейства 6 переносників солітабних речовин (solute carrier family 6 member 3)	Є транспортером дофаміну	Гіперактивність
<i>TERT</i>	5p15.33	Теломеразна зворотна транскриптаза (telomerase reverse transcriptase)	Підтримання довжини теломер та проліферації ембріональних стовбурових клітин	Раннє посивіння волосся, нерівності нігтів на пальцях кистей

У хворих з CdcS виявлено суттєві зміни метилювання ДНК, які надають епігенетичний вплив на ранніх стадіях ембріогенезу та сприяють розвитку аномального фенотипу.

3.2.1.2.4. Клінічні прояви синдрому котячого крику

Синдром котячого крику характеризується наявністю численних фенкопій. Найважливішою діагностичною ознакою синдрому делеції 5p є слабкий монотонний пронизливий плач, що нагадує котячий крик. В основі феномену «котячого крику» лежать анатомо-морфологічні зміни в гортані, пов'язані з делецією 5p, такі як: маленький гнучкий надгортанник, гіоплазія гортані, вузька або ромбоподібна гортань, аномальний повітряний простір, що виникає під час фонації в задньому відділі гортані. Симптом «котячого крику» проявляється вже в період новонародженості. Також у новонароджених дітей з CdcS відзначаються виражена м'язова гіпотонія та порушення смоктання під час годування. Проте слід зазначити, що з віком неонатальна м'язова гіпотонія змінюється гіпертонією.

Характерними ознаками CdcS є: мікроцефалія, місяцеподібне обличчя в період дитячого віку (84 %), гіпертелоризм очних яблук, епікант (90 %), широке перенісся (87 %), короткий підносний жолобок (87 %), опущені куточки рота (81 %). Рідше трапляються інші черепно-лицьові дисморфії, такі як: антимонголоїдний розріз очних щілин (57 %), низько розташовані вушні раковини (69 %), вузькі слухові проходи, мікроретрогнатія, гіоплазія зубної емалі (рис. 104).



Рис. 104. Типові риси обличчя у хворого із синдромом делеції 5р [Cerruti Mainardi P., 2006]

Примітка: хворий у віці 8 місяців (А), 2-х років (В), 4-х років (С) та 9-ти років (D).

У процесі дорослішання у хворих з CdcS відбуваються зміни форми обличчя: його місяцеподібність у підлітковому періоді життя трансформується у витягнуту та вузьку форму, а мікроцефалія стає менш помітною. Виявляються виступаючі супраорбітальні дуги (31 %), горизонтальне положення розрізу очних щілин (70,2 %).

Досить часто у хворих на CdcS зустрічаються гемангіоми шкіри.

Синдром котячого крику часто пов'язаний з вродженими вадами серця, такими як: ДМПП, ДМШП, тетрада Фалло. Вади розвитку нирок трапляються рідко, вони переважно представлені агенезією нирки або підковоподібною ниркою. У хлопчиків часто діагностуються гіпоспадія та крипторхізм.

При CdcS спостерігаються підвищена чутливість до звуків або глухота, короткозорість, катаракта, підвищена чутливість зіниць до метахоліну.

Виражена розумова відсталість, низький рівень концентрації уваги, затримка психомоторного розвитку – симптоматичний спектр, характерний для Cdc S. У хворих з CdcS спостерігаються порушення поведінки, такі як: гіперактивність, занепокоєння, агресивна поведінка, у тому числі й аутоагресія, PAC.

Для хворих на CdcS характерний високий рівень смертності в період раннього дитинства. Приблизно 75 % смертей на тлі CdcS відбуваються в неонатальному періоді і приблизно 90 % – протягом першого року життя. Ризик летального наслідку помітно знижується після перших років життя хворих.

3.2.1.2.5. Діагностика синдрому котячого крику

3.2.1.2.5.1. Пренатальна діагностика синдрому котячого крику

Пренатальна діагностика синдрому делеції 5p заснована на результатах ультразвукового дослідження, генетичних досліджень амніоцитів та клітин біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому котячого крику

Ультразвукова діагностика. Ультразвукові методи діагностики синдрому делеції 5p мало інформативні.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому котячого крику

Цитогенетичні методи. Найбільш високодіагностичним методом ідентифікації делеції 5p є порівняльна геномна гібридизація (Comparative Genomic Hybridization – CGH). Звичайний цитогенетичний аналіз та FISH-аналіз виявляють батьківські хромосомні структурні аномалії у 10 % випадків.

3.2.1.2.5.2. Постнатальна діагностика синдрому котячого крику

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Основними клінічними ознаками синдрому делеції 5p є: затримка фізичного та психомоторного розвитку, характерний пронизливий монотонний «котячий крик», дисморфічні риси обличчя.

Методи постнатальної діагностики синдрому котячого крику

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Каріотипування, CGH.

2. *Каріотип.* Виявлення делеції короткого плеча хромосоми 5 дозволяє встановити остаточний діагноз Cdc S. Каріотип хворого із CdcS представлений на рис. 105.

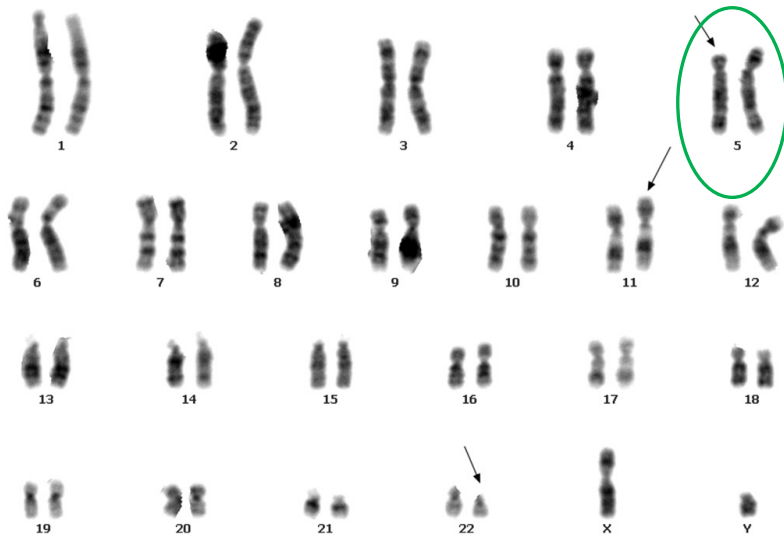


Рис. 105. Каріотип хворого на синдром котячого крику (комплексні структурні перебудови 46, XY, del(5)(p15.2) t(11;22)(q23; q11.2)) [Ye Y. та співавт., 2011]

3.2.1.2.6. Лікування хворих на синдром котячого крику

Лікування симптоматичне.

3.2.1.2.7. Медичні фонди синдрому котячого крику

Група підтримки синдрому котячого крику (Cri Du Chat Syndrome Support Group; <https://rarediseases.org/non-member-patient/cri-du-chat-syndrome-support-group/>).

Рекомендована література

1. Ajitkumar A, Jamil RT, Mathai JK. Cri Du Chat Syndrome. 2022 Oct 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29494067.
2. Almeida VT, Chehimi SN, Gasparini Y, Nascimento AM, Carvalho GFS, Montenegro MM, et al. Cri-du-Chat Syndrome: Revealing a Familial Atypical Deletion in 5p. Mol Syndromol. 2023 Jan;13(6):527–536.

- doi: 10.1159/000524371. Epub 2022 May 18. PMID: 36660031; PMCID: PMC9843554.
3. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Sep 5;1:33. doi: 10.1186/1750-1172-1-33. PMID: 16953888; PMCID: PMC1574300.
 4. Chhaya N, Chan T. Retinopathy in a Full-Term Infant with Cri-du-Chat Syndrome. *R I Med J* (2013). 2021 Feb 1;104(1):37–39. PMID: 33517598.
 5. Espirito Santo LD, Moreira LM, Riegel M. Cri-Du-Chat Syndrome: Clinical Profile and Chromosomal Microarray Analysis in Six Patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5467083. doi: 10.1155/2016/5467083. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27144168; PMCID: PMC4838791.
 6. Holland P, Wildhagen M, Istre M, Reiakvam OM, Dahl JA, Søråas A. Cri du chat syndrome patients have DNA methylation changes in genes linked to symptoms of the disease. *Clin Epigenetics*. 2022 Oct 14;14(1):128. doi: 10.1186/s13148-022-01350-3. PMID: 36242045; PMCID: PMC9563797.
 7. Holland P, Wildhagen M, Istre M, Reiakvam OM, Dahl JA, Søråas A. Cri du chat syndrome patients have DNA methylation changes in genes linked to symptoms of the disease. *Clin Epigenetics*. 2022 Oct 14;14(1):128. doi: 10.1186/s13148-022-01350-3. PMID: 36242045; PMCID: PMC9563797.
 8. Liverani ME, Spano A, Danesino C, Malacarne M, Cavani S, Spunton M, et al. Children and adults affected by Cri du Chat syndrome: Care's recommendations. *Pediatr Rep*. 2019 Feb 26;11(1):7839. doi: 10.4081/pr.2019.7839. PMID: 30838120; PMCID: PMC6397997.
 9. Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, et al. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet*. 2001 Mar;38(3):151–8. doi: 10.1136/jmg.38.3.151. PMID: 11238681; PMCID: PMC1734829.
 10. Nandhagopal R, Udayakumar AM. Cri-du-chat syndrome. *Indian J Med Res*. 2014 Oct;140(4):570–1. PMID: 25488457; PMCID: PMC4277150.
 11. Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, Reilly A, Alexeyev MF, Campbell DJ. 5p deletions: Current knowledge and future directions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Sep;169(3):224–38. doi: 10.1002/ajmg.c.31444. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26235846; PMCID: PMC4736720.

3.2.1.3. СИНДРОМ ДЕЛЕЦІЇ 7q11.23 (СИНДРОМ ВІЛЬЯМСА)

Синдром делеції 7q11.23, або синдром Вільямса, синдром Вільямса-Бойрена, (7q11.23 deletion syndrome, Williams syndrome (WS), Williams-Beuren syndrome; ОРНА # 904) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить делеція сегмента 11.23 довгого плеча хромосоми 7.

Новозеландський кардіолог Джон Кіпріан Фіппс Вільямс (John Cyprian Phipps Williams) в 1961 році опублікував статтю, в якій вперше описав чотирьох дітей з розумовою відсталістю, незвичайною будовою обличчя, яке нагадувало обличчя «ельфа», і надклапанним стенозом аорти, представивши дані як самостійний клінічний синдром.

3.2.1.3.1. Розповсюдженість синдрому Вільямса

Частота зустрічальності WS становить 1 на 20 000 випадків живонароджених дітей.

3.2.1.3.2. Етіологія синдрому Вільямса

У більшості хворих розвиток WS обумовлений мікроделецією *de novo* критичного регіону синдрому Вільямса (Williams syndrome critical region – WSCR), розташованого в сегменті 11.23 довгого плеча хромосоми 7. Розмір делецій варіює від 1,5 до 1,8 Mb. Переважна більшість (~90 %) делецій при WS охоплюють область розміром 1,55 Mb, що містить 25–27 унікальних генів. Критичний регіон WSCR містить три фрагменти (А, В, С), які фланкуються LCR. Основним механізмом формування делецій є NAHR між послідовностями блоку В у прямій орієнтації. Приблизно у 2 % випадків діагностуються атипові делеції. Рідше синдром Вільямса успадковується за аутосомно-домінантним типом.

3.2.1.3.3. Патогенез синдрому Вільямса

Гени, розташовані в WSCR, експресуються в усіх тканинах організму, найвищі рівні вмісту транскриптів цих генів відзна-

чаються у тканинах мозку, серця, скелетних м'язів, яєчників, плаценті.

Фенотипові та клінічні особливості хворих з WS переважно визначає гаплонедостатність генів, таких як: *BAZ1B*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, *DNAJC30*, *ELN*, *LIMK1*, *STX1A*.

Гаплонедостатність генів фактору транскрипції синдрому Вільямса – протеїну 1B, що містить домен цинкового пальця та бромодомен (bromodomain adjacent to zinc finger domain 1B – *BAZ1B*); загального фактору транскрипції Ili (general transcription factor Ili – *GTF2I*) та протеїну 1, що містить повтор домен *GTF2I* (*GTF2I* repeat domain containing 1 – *GTF2IRD1*), зумовлюють розвиток нервово-психічних розладів та черепно-лицьових дисморфій.

Протеїн *BAZ1B* являє собою універсальний ядерний білок, який відіграє центральну роль у ремоделюванні хроматину, бере участь у реплікації та репарації ДНК. Дефіцит активності гена *BAZ1B* супроводжується порушенням міграції клітин нервового гребеня, посиленням апоптозу нейронів у ромбоподібному мозку ембріона, зниженням активності нейронального диференціювання. Показано, що у гомозиготних мишей з делецією гена *Baz1b* спостерігаються черепно-лицьові дисморфії, які характеризуються лобом, що виступає, короткою мордочкою, сплосченим носом з вигином кінчика. Також делеція гена *Baz1b* призводить до порушення розвитку та функціонування щитовидної залози.

Гени *GTF2I* і *GTF2IRD1* відповідальні за формування обличчя «ельфа», розвиток нервово-психічних розладів, розумової відсталості, візуально-просторового дефіциту та гіперсоціальної поведінки у хворих з WS. Протеїни *GTF2I* та *GTF2IRD1* є представниками сімейства транскрипційних факторів 2I, які регулюють експресію різних генів.

З одного боку, низький рівень продукції протеїну *GTF2I* супроводжується недостатньою експресією генів, що беруть участь у формуванні дендритних шипиків та забезпечують си-

напичну пластичність, а також генів, що кодують компоненти сигнальних шляхів, які асоційовані з трансформуючим фактором росту β (transforming growth factor beta – TGF- β). Протеїн GTF2I підтримує баланс збудження / гальмування в головному мозку за допомогою регуляції експресії генів дистальних гомеобокс протеїнів 5 і 6. Миші з гетерозиготною делецією гена *Gtf2i* відрізняються черепно-лицьовими дисморфіями, гіперчутливістю до звукових сигналів, високим рівнем тривожності. Передбачається, що GTF2I-опосередковане порушення функціонування TGF- β -асоційованого шляху є основою розвитку PAC. Делеції гена *GTF2IRD1* асоційовані з розвитком когнітивної дисфункції.

З іншого боку, дефіцит продукції протеїну GTF2I супроводжується зниженням рівня його впливу на експресію генів *CFDP1*, *SEC23A* та *NSD1*, які високо асоційовані з розвитком черепно-лицьового скелета. У хворих з делеціями регіону WSCR, які не охоплювали гени *GTF2I*, *GTF2IRD1*, не спостерігається характерних для WS черепно-лицьових дисморфій.

Вважають, що гаплонедостатність гена *GTF2I* також зумовлює розвиток гіперкальціємії у хворих на WS. Відомо, що протеїн GTF2I інгібує вплив на агоніст-індуковане транспортування іонів кальцію в клітину. Свій вплив на активність імпорту іонів кальцію в клітину протеїн GTF2I реалізує, конкуруючи з фосфоліпазою C- γ (phospholipase C-gamma – PLC- γ) за зв'язування з кальцієвими каналами TRPC3. Так, коли GTF2I перебуває в неактивному стані, фосфоліпаза PLC- γ зв'язується з каналами TRPC3 і стимулює їх рекрутування на мембрану клітини, що зумовлює збільшення припливу іонів кальцію в клітину. Після фосфорилування тирозинового залишку, GTF2I переходить в активний стан і витісняє PLC- γ із зв'язку з TRPC3, рестрикуючи акумуляцію каналів TRPC3 на клітинній мембрані, а отже знижуючи приплив іонів кальцію в клітину.

Однак необхідно підкреслити, що механізми, які пояснюють гіперкальціємію при WBS, вимагають подальшого вивчення.

Еластинова артеріопатія асоційована з гаплонедостатністю гена еластину (elastin – ELN), який високо експресується в стінках судин. У хворих з WS еластинова артеріопатія призводить до формування надклапанного стенозу аорти та/або стенозу легеневої артерії. Дефіцит продукції еластину під час раннього зростання ембріона супроводжується підвищенням жорсткості стінок судин, що посилює інтенсивність збудження механорецепторів у відповідь на механічне здавлення. Надмірне збудження механорецепторів індукує проліферацію, міграцію гладком'язових клітин у стінку аорти та легеневої артерії, зумовлюючи потовщення стінок судин та подальший розвиток ремоделювання стінок цих судин, що призводить до виникнення стенозу аорти та легеневої артерії. Продемонстровано, що у гетерозиготних мишей з нокаутом гена *Eln* спостерігається потовщення стінки аорти, артеріальна гіпертензія та гіпертрофія міокарда серця.

Біалельна делеція гена протеїну теплового шоку C30 (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C30 – DNAJC30) у мишей призводить до гіпофункції мітохондрій нейронів за рахунок пригнічення мітохондріальної АТФ-синтази, що являє собою 5-й мультисубодінічний комплекс окисного фосфорилування. Основною функцією мітохондріальної АТФ-синтази є утворення АТФ з АДФ у мітохондріальному матриксі. Дефіцит активності мітохондріальної АТФ-синтази надає WS деяку метаболічну схожість із синдромом Лея (Leigh syndrome) або підгострою некротизуючою енцефаломієлопатією, але з більш м'яким фенотипом. Зниження активності мітохондріальної АТФ-синтази супроводжується порушенням розвитку нервової системи, морфології пірамідальних нейронів неокортексу, зниженням регенеративної здатності дорослих стовбурових клітин та сприяє розвитку нейродегенерації. Припускають, що зниження розумових здібностей та гіперсоціальна поведінка у хворих на WS асоціюється з гаплонедостатністю гена *DNAJC30*.

Ймовірно, гаплонедостатність гена кінази 1 домену LIM (LIM domain kinase 1 – LIMK1) асоційована з дефіцитом

візуально-просторових когнітивних здібностей хворих на WS. Продемонстровано, що у мишей із селективним нокаутом гена *Limk1* спостерігається змінена морфологія дендритних шипів та знижена синаптична пластичність, які фенотипово виявляються зниженням швидкості обробки зорової інформації та порушеннями довготривалої пам'яті.

Делеція гена синтаксину 1A (syntaxin 1A – STX1A), ймовірно, асоційована з розвитком розумової відсталості та PAC, враховуючи, що протеїн STX1A є компонентом комплексу солютабних N-етилмалеїмід-чутливих протеїнів (soluble NSF attachment receptor – SNARE) нейронів, який регулює екзоцитоз синаптичних пухирців. Вважають, що STX1A-опосередкована недостатність активності механізмів екзоцитозу синаптичних бульбашок може лежати в основі патологічних механізмів, які призводять як до затримки розвитку інтелекту та мови, так і девіацій соціальної поведінки.

3.2.1.3.4. Клінічні прояви синдрому Вільямса

Синдром Вільямса характеризується затримкою фізичного та психомоторного розвитку, унікальними особистісними характеристиками, специфічними рисами обличчя, які надають йому схожості з обличчям «ельфа», наявністю надклапанного стенозу аорти або стенозу легеневої артерії, дисплазії сполучної тканини, гіперкальціємії, гіперкальціурії, гіпотиреозу (табл. 44).

Таблиця 44

Дисморфії, вади розвитку, асоційовані із синдромом Вільямса

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця та судин	Аномалії опорно-рухового апарату
Мікроцефалія. Обличчя «ельфа». Мікроденція	Зменшений розмір мозку та обсягу сірої речовини. Підвищена візерунчастість звивин. Мальформація Арнольда-Кіарі	Надклапанний стеноз аорти. Стеноз легеневої артерії. Гіпоплазія дуги аорти або низхідної аорти	Сколіоз. Гіпермобільність суглобів. Суглобові контрактури

Майже в усіх хворих на WS спостерігається помірна затримка розвитку довжини тіла, розумова відсталість (100 %) та порушення поведінки. Когнітивний дефіцит у хворих з WS поєднується з гарною вербальною короткостроковою пам'яттю та значним відставанням зорово-просторового конструктивного пізнання.

Діти з WS при народженні у 50 % випадків мають значення маси тіла, нижче за значення маси тіла, що відповідають гестаційному віку. У грудному віці відзначаються порушення смоктання та ковтання, невмотивоване блювання, м'язова гіпотонія та гіпермобільність суглобів.

Однією з високодіагностичних ознак WS – це специфічна будова обличчя, яке нагадує обличчя «ельфа», і є нетиповим для представників родини хворого. Характерними ознаками обличчя «ельфа» є: широкий лоб, епікант, зірчастий малюнок райдужної оболонки, періорбітальна припухлість (90 %), сплющення вилиць, плоске перенісся, широкий кінчик носа, повні щоки, довгий підносний жолобок, повні губи, широкий рот, невелике витончене підборіддя (75 %), великі мочки вušних раковин (рис. 106, 107, 108).



Рис. 106. Класичні риси обличчя «ельфа» у хворого з WS
[<https://mappingignorance.org/2021/02/01/williams-syndrome-and-autism-in-the-same-child/>]



Рис. 107. Портретні особливості хворих різного віку з WS
[Kozel BA. та співав., 2021]



Рис. 108. Зірчастий малюнок райдужної оболонки у хворого з WS
[Morris CA., 2023]

У хворих з WS до дорослого періоду життя подовжується обличчя, і загальний образ хворого набуває виснаженого вигляду.

У хворих з WS відзначаються маленькі чи незвичайної форми молочні зуби, гіподонтія та неправильний прикус.

Приблизно у половини хворих з WS реєструються: обструкція слізних проток, далекозорість, езотропія та прогресуюча нейросенсорна приглухуватість.

Синдром Вільямса асоційований з ураженням серцево-судинної системи. Для WS патогномонічні стенози аорти (70 %), легеневої артерії (45 %), гіоплазія дуги або низхідної частини аорти, артеріальна гіпертензія (50 %). Також у хворих з WS зустрічаються вади мітрального (15 %) і аортального клапанів (3 %), невеликі дефекти міжшлуночкової перегородки та тетрада Фалло. У більшості хворих на WS спостерігається артеріальна гіпертензія. Стіжке підвищення артеріального тиску зазвичай реєструється з періоду дитячого віку. Ступінь артеріальної гіпертензії збільшується з віком хворого.

Із захворювань травного тракту у хворих на WS досить часто зустрічаються закріп (50 %), дивертикули товстої кишки (30 %), випадання прямої кишки (15 %).

Відносно часто у хворих на WS відзначаються гіпотиреоз, порушення толерантності до глюкози (42 %), цукровий діабет 2 типу.

У хворих з WS з другого півріччя першого року життя у 5–10 % випадків проявляється чутлива до терапії гіперкальціємія. У більшості хворих з WS гіперкальціємія має тимчасовий характер і не супроводжується клінічною симптоматикою. Приблизно у 5 % хворих вона може протікати досить тяжко і спричинити розвиток медулярного нефрокальцинозу. Клінічно гіперкальціємія проявляється м'язовою гіпотонією, дратівливістю, зниженням апетиту, нудотою, блюванням, закріпами, абдомінальним болем та поліурією. Нудота, блювота та поліурія можуть призводити до ексикозу хворого.

Відмінною особливістю профілю особистості хворих на WS є надмірна дружелюбність та емпатія, соціальна розгальмо-

ваність, низький рівень уваги. У дітей з WS часто трапляються PAC, СДУГ (65 %), підвищена тривожність (80 %). У 65 % дітей з WS відзначаються порушення сну у вигляді збільшення часу настання сну та зниження його ефективності. З віком, у 42 % хворих на WS розвивається гіперрефлексія нижніх кінцівок.

У хворих з WS відзначаються ознаки передчасного старіння, зокрема раннє посивіння волосся.

Основною причиною смертності при WS є наслідки серцево-судинних аномалій. Ризик раптової смерті у хворих на WS у 25–100 разів вищий, ніж у людей загальної популяції.

3.2.1.3.5. Діагностика синдрому Вільямса

3.2.1.3.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Вільямса

Пренатальна діагностика синдрому делеції сегмента 11.23 довгого плеча хромосоми 7 може бути проведена молекулярно-генетичними методами дослідження генетичного матеріалу амніотичних клітин та біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Вільямса

Ультразвукова діагностика. Ультразвукові методи діагностики WS не інформативні. Однак наявність ультразвукових ознак надклапанного стенозу аорти та/або стенозу легеневої артерії свідчить про деяку ймовірність наявності WS у плода.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Вільямса

Молекулярно-генетичні методи. Для ідентифікації мікроделецій сегмента 11.23 довгого плеча хромосоми 7 використовують FISH, MLPA і CMA. Мікроделеція 7q11.23 не ідентифікується за допомогою класичного каріотипування.

3.2.1.3.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Вільямса Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак.

Основними клінічними ознаками WS є:

1. Розумова відсталість.
2. Обличчя «ельфа».
3. Стеноз аорти та/або легеневої артерії.
4. Гіперсоціальна поведінка.
5. Гіперкальціємія.

Методи постнатальної діагностики синдрому Вільямса

1. *Молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Основними методами діагностики синдрому вважають молекулярно-цитогенетичні методи. Як метод вибору при діагностиці синдрому Вільямса рекомендують СМА.

2. *Каріотипування.* Каріотипування не дозволяє встановити остаточний діагноз.

3.2.1.3.6. Лікування хворих на синдром Вільямса

На сьогодні хворим на WS рекомендується посиндромна, симптоматична терапія та психосоціальна підтримка. При гіперкальціємії скасовують препарати кальцію та вітаміну D. Для надання екстреної допомоги рекомендують внутрішньовенне введення фізіологічного розчину та глюкози, фуросеміду, памідролату та призначення системних кортикостероїдів.

Розробляються методи лікування, спрямовані на відшкодування гаплонедостатності причинних генів. Зокрема, досліджується можливість застосування у хворих з WS транскриптів антимікроРНК-29а, що сприяє збільшенню синтезу еластину.

3.2.1.3.7. Медичні фонди синдрому Вільямса

Асоціація синдрому Вільямса (Williams Syndrome Association; <https://williams-syndrome.org/>).

Канадська асоціація синдрому Вільямса (Canadian Association for Williams Syndrome; <https://www.williamssyndrome.ca/>).

Фонд Сполученого Королівства синдрому Вільямса (Williams Syndrome Foundation United Kingdom; <https://williams-syndrome.org.uk/>).

Рекомендована література

1. Chailangkarn T, Noree C, Muotri AR. The contribution of GTF2I haploinsufficiency to Williams syndrome. *Mol Cell Probes*. 2018 Aug;40:45–51. doi: 10.1016/j.mcp.2017.12.005. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29305905; PMCID: PMC6034994.
2. Giannoccaro S, Ferraguto C, Petroni V, Marcelly C, Nogues X, Campuzano V, Pietropaolo S. Early Neurobehavioral Characterization of the CD Mouse Model of Williams-Beuren Syndrome. *Cells*. 2023 Jan 21;12(3):391. doi: 10.3390/cells12030391. PMID: 36766733; PMCID: PMC9913557.
3. Huang R, Zhou H, Fu F, Li R, Lei T, Li Y, Cheng K, et al. Prenatal diagnosis of Williams-Beuren syndrome by ultrasound and chromosomal microarray analysis. *Mol Cytogenet*. 2022 Jun 28;15(1):27. doi: 10.1186/s13039-022-00604-2. PMID: 35765027; PMCID: PMC9238061.
4. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, Pober BR. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 17;7(1):42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z. PMID: 34140529; PMCID: PMC9437774.
5. Kozel BA, Danback JR, Waxler JL, Knutsen RH, de Las Fuentes L, Reusz GS, et al. Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in NCF1. *Hypertension*. 2014 Jan;63(1):74–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02087. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24126171; PMCID: PMC3932371.
6. Kruszka P, Porras AR, de Souza DH, Moresco A, Huckstadt V, Gill AD, et al. Williams-Beuren syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2018 May;176(5):1128–1136. doi: 10.1002/ajmg.a.38672. PMID: 29681090; PMCID: PMC6007881.
7. Management of Williams Syndrome A Clinical Guideline/https://williams-syndrome.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/williams_syndrome_guidelines_pdf.pdf.

8. Mervis CB, Morris CA. Williams syndrome. In Mazzocco, M.M.M. & Ross JL. (Eds.), *Neurogenetic developmental disorders: Variation of manifestation in childhood* (pp. 199–262). Cambridge, MA: MIT Press. 2007.
9. Miezah D, Porter M, Batchelor J, Boulton K, Campos Veloso G. Cognitive abilities in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2020 Sep;104:103701. doi: 10.1016/j.ridd.2020.103701. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32554266.
10. Morris CA, Braddock SR; COUNCIL ON GENETICS. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. *Pediatrics.* 2020 Feb;145(2): e20193761. doi: 10.1542/peds.2019-3761. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31964759.
11. Morris CA. Williams Syndrome. 1999 Apr 9 [updated 2023 Apr 13]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A. (ed.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301427.
12. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010 Jan 21;362(3):239–52. doi: 10.1056/NEJMr0903074. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Jun 3;362(22):2142. PMID: 20089974.
13. Riby DM, Porter MA. Williams syndrome. *Adv Child Dev Behav.* 2010;39:163–209. doi: 10.1016/b978-0-12-374748-8.00005-6. PMID: 21189808.
14. Stanley TL, Leong A, Pober BR. Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Feb 1;28(1):64–74. doi: 10.1097/MED.0000000000000588. PMID: 33165016; PMCID: PMC8130831.
15. Thom RP, Balaj K, Keary CJ, Pober BR, McDougale CJ. Functional Neurological Symptom Disorder in Williams Syndrome: Case Series and Review of Relevant Literature. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2022 Mar-Apr;63(2):170–179. doi: 10.1016/j.jaclp.2021.09.007. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34619410.
16. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2019 May;29(5):483–490. doi: 10.1111/pan.13620. Epub 2019 May 2. PMID: 30811742.
17. Yuan SM. Congenital heart defects in Williams syndrome. *Turk J Pediatr.* 2017;59(3):225–232. doi: 10.24953/turkjped.2017.03.001. PMID: 29376566.

3.2.1.4. СИНДРОМ ДЕЛЕЦІЇ 17p11.2 (СИНДРОМ СМІТ-МАГЕНІС)

Синдром делеції 17p11.2 або синдром Сміт-Магеніс (17p11.2 deletion syndrome, Smith-Magenis syndrome (SMS); ORPHA #819) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить делеція сегмента 11.2 короткого плеча хромосоми 17.

Цей синдром вперше був описаний у 1982 році генетикинею Національного дослідного інституту геному людини (<https://www.genome.gov/>) міста Бетесде США Енн С. М. Сміт (Ann CM Smith) у двох дітей з делецією сегмента p11.2 хромосоми 17. У 1986 році Енн С. М. Сміт та Еллен Магеніс (Ellen Magenis) надали докладну характеристику фенотипового спектра проявів делеції 17p11.2 у дев'яти хворих.

3.2.1.4.1. Розповсюдженість синдрому Сміт-Магеніс

У загальній людській популяції розповсюдженість синдрому делеції 17p11.2 коливається від 1:15000 до 1:25000.

3.2.1.4.2. Етіологія синдрому Сміт-Магеніс

Синдром SMS обумовлений або інтерстиціальною делецією 17p11.2, або мутацією гена протеїну 1, синтез якого індукується ретиноевою кислотою (retinoic acid induced 1 – RAI1). Переважна більшість (90 %) хворих із SMS несуть делецію сегмента 11.2 короткого плеча хромосоми 17. Розмір делецій коливається від 1,5 до 9 Мб. У 70–80 % хворих із SMS відзначаються делеції розміром приблизно 3,4 Мб, тоді як у решти (30 %) хворих виявляються більші або дрібніші делеції. Більшість випадків делецій 17p11.2, асоційованих із SMS, обумовлені NAHR між фрагментами, фланкованими LCR. У 10 % хворих на SMS відзначається мутація гена *RAI1*, обумовлені NAHR.

3.2.1.4.3. Патогенез синдрому Сміт-Магеніс

Основним фактором, який визначає патогенез SMS, є гаплонедостатність гена *RAI1*, розташованого на сегменті 11.2

короткого плеча хромосоми 17. Ген *RAI1* ідентифікований як один із генів, що має найвищу експресію в нейронах головного мозку.

Відомо, що протеїн RAI1 бере участь у регуляції експресії численних генів, розташованих не тільки на хромосомі 17. Протеїн RAI1 функціонує як компонент мультипротеїнового «рідера» неметильованих сайтів H3K4 хроматину. Після рекогніції неметильованої мітки H3K4 протеїн RAI1 рекрутує інші компоненти мультипротеїнового «рідера» – білок 20B групи високої мобільності (high mobility group 20B – HMG20B), протеїн 14 домену PHD пальця (PHD finger protein 14 – PHF14) та паралог RAI1 – фактор транскрипції 20 (transcription factor 20 – TCF20). Надалі протеїн HMG20B приваблює лізинметилтрансферазу 2A (lysine methyltransferase 2A – KMT2A), яка виконує метилювання H3K4 і формує активну триметильовану мітку H3K4me3. Метилювання різних лізинових залишків гістонових білків H3 та H4 (H3K4, H3K9, H3K27, H3K36, H3K79 та H4K20) асоційовано з епігенетичною регуляцією активності транскрипції генів. Лізинові залишки гістонових білків можуть пов'язувати від однієї до трьох метильних груп (me1, me2, me3). Неметильована мітка H3K4 на промоторах асоційована з репресією транскрипційної активності і є сигналом, який активує механізми метилювання ДНК.

Триметильована мітка H3K4me3 в основному розташовується навколо сайтів старту транскрипції (transcription start site – TSS) проксимальних промоторів та інших регуляторних CpG-збагачених послідовностей генів. Дефіцит RAI1 сприяє рекрутуванню репресорного комплексу KDM1A-CoREST, який асоційований із сайленсингом генів, особливо у нейронів, що диференціюються. Лізиндеметилаза 1A (lysine demethylase 1A – KDM1A) комплексу KDM1A-CoREST здійснює деметилювання мітки H3K4me3, що створює репресивне хроматинове середовище, яке пригнічує транскрипцію генів. Слід зазначити, що комплекс KDM1A-CoREST рекрутується переважно в області промоторів нейрон-специфічних генів.

Таким чином, наявність хроматинової мітки H3K4me3 асоційована з посиленням активності транскрипції генів, а її відсутність з пригніченням транскрипції генів. Дисрегуляція процесу метилювання сайту H3K4 асоційована з розвитком не лише SMS, а й таких синдромів, як синдром Потоцького-Шаффера, синдром Потоцькі-Лупські, синдром Відемана-Штайнера та синдром брахідактилії і розумової відсталості.

Зниження транскрипції гена *RAI1* насамперед позначається на функціональній активності лобової та скроневої частки кори великих півкуль, зубчастої звивини гіпокампа, оскільки саме нейрони цих морфологічних утворень головного мозку характеризуються максимально високим рівнем експресії гена *RAI1*. Продемонстровано, що у трансгенних мишей з мікроделеціями гена *Rai1* відзначаються труднощі у навчанні, порушення сну та метаболічні розлади. Примітно і те, що мікроделеції гена *Rai1* супроводжуються формуванням черепно-лицьових особливостей, які подібні до фенотипу людей з SMS.

Встановлено, що гаплонедостатність гена *RAI1* призводить до зміни експресії генів *BDNF*, *BMAL*, *CLOCK*, *CRY1*, *CRY2*, *MBD5*, *NR1D2*, *PER3*, *RORA*, *RORC*. Протеїн *RAI1* бере участь у розвитку та функціонуванні мозку ссавців, у тому числі за рахунок модулювання активності експресії гена регулятора циркадного ритму (clock circadian regulator – *CLOCK*), гена протеїну 5, що зв'язує метил-СрG-зв'язуючий домен (methyl-CpG binding domain protein 5 – *MBD5*) та гена мозкового нейротрофічного фактору (brain derived neurotrophic factor – *BDNF*).

Виникнення інсомнії у хворих із SMS пов'язують з недостатністю експресії генів *CLOCK*, *MBD5*. Так, дефіцит протеїну *RAI1* викликає прямопропорційне зниження експресії гена *CLOCK*. Ймовірно, репресія гена *CLOCK* у хворих на SMS лежить в основі аномального ритму секреції мелатоніну, який характеризується високим рівнем продукції мелатоніну в денний час та низьким рівнем його продукції в нічний час. Інверсія циркадного ритму мелатонінової секреції викликає денну сонливість та порушення

нічного сну. Гаплонедостатність гена *MBD5* призводить до порушень сну, які характеризуються страхами на початку нічного сну, частими нічними пробудженнями та пробудженням у ранні ранкові години.

Встановлено, що низька експресія гена *RAI1* у хворих на SMS високо асоційована з розвитком ожиріння. Крім того, гаплонедостатність *RAI1* супроводжується накопиченням тригліцеридів у ліпідних краплях, зумовлюючи розвиток метаболічних порушень.

Розвиток периферичної нейропатії у хворих з SMS пов'язують з гаплонедостатністю гена периферичного мієлінового протеїну 22 (peripheral myelin protein 22 – PMP22), який високо експресується в мієлінізуючих шваннівських клітинах. Периферичний мієліновий білок 22 належить до групи тетраспанових протеїнів і у великій кількості присутній у мієлінових мембранах периферичної нервової системи. Вважають, що протеїн PMP22 захищає периферичні нерви від механічного ушкодження.

Несиндромальна приглухуватість асоційована з гаплонедостатністю гена міозину 15 (myosin XVA – MYO15A), а дисфункція імунної системи – з гаплонедостатністю гена представника 13B суперсімейства рецепторів TNF (TNF receptor superfamily member 13B – TNFRSF13B). Відомо, що переключенню В-клітин на генерацію IgA сприяють представники суперсімейства рецепторів TNF 13: фактор активації В-клітин BAFF (TNFRSF13B) та індуючий проліферацію ліганд APRIL (TNFSF13), які реалізують свою дію через рецептор TNFRSF13B. Недостатність рецептора TNFRSF13B супроводжується селективним дефіцитом IgA та схильністю до інфекційних респіраторних захворювань.

3.2.1.4.4. Клінічні прояви синдрому Сміт-Магеніс

При SMS спостерігається затримка розвитку довжини тіла, помірна розумова відсталість, характерні черепно-лицьові дисморфії, вроджені вади головного мозку, серця, сечостатевої системи та порушення сну (табл. 45).

Таблиця 45

Дисморфії, вади розвитку, які асоційовані із синдромом Сміт-Магеніс

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця та судин	Вади сечовидільної та статеві систем	Вади опорно-рухового апарату
Брахіцефалія. Широке обличчя. Мікрокорнеа. Плями Вельфліна-Крюкмана. Трихомегалія вій. Ретрузія середньої частини обличчя. Гіптелоризм очних яблук. Глибоко посажені очі. Монголоїдний розріз очних щілин. Епікант. Короткий та широкий ніс. Гнатопалатосхіз. Вивернута верхня губа. Прогнатизм. Дисформія низько посаджених вушних раковин	Вентрикуломегалія. Аномалії задньої черепної ямки	ДМПП. ДМШП. Тетрада Фалло. Тотальний ано-мальний дренаж легеневих вен	Одностороння агенезія нирок. Ектопічна нирка. Ектазія ниркової миски. Крипторхізм. Хустиноподібна або недорозвинена калитка. Мікропеніс	Сколіоз. Брахідактилія. Полідактилія. Клинодактилія

Хворі на SMS відрізняються редукованою дефінітивною довжиною тіла, розвитком у підлітковому віці андроїдного ожиріння переважно з метаболічним нездоровим фенотипом. Не можна не відзначити, що у хворих на SMS спостерігаються високий рівень вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності та низький рівень концентрації ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові.

Відмінною ознакою SMS є досить специфічний зовнішній вигляд.

Типові черепно-лицьові дисморфії представлені брахі- і мікроцефалією, широким і квадратним обличчям, широким чолом з лобовими буграми, трихомегалією вий іноді синофризом (зрослими бровами), ретрузією середньої частини обличчя, гіпотелоризмом очних яблук, глибоко посадженими очима, монголоїдним розрізом очних щілин, епікантом, запалим переніссям, коротким і широким носом, орофациальним розщепленням, опущеними куточками рота, вивернутою яскраво-червоною верхньою губою, що нагадує губу «купідона», прогнатизмом, низько посадженими з неправильною формою вушними раковинами (рис. 109).



Рис. 109. Типові риси обличчя у хворих на синдром Сміт-Магеніс [Gupta R. та співавт., 2016]

Враження органів зору є характерним симптомом SMS. Так, аномалії райдужної оболонки зустрічаються у 2/3, а мікрокорнея – майже у половини хворих. Часто відзначаються косоокість та короткозорість. Патогномонічними для SMS є наявність на райдужній оболонці білястих плям Вольфліна-Крюкмана (Wölflin-Krüskmann), схожих на плями Брушфільда, які характерні для хворих із синдромом Дауна. Плями Вольфліна-Крюкмана на відміну від плям Брушфільда виникають у постнатальний період життя, локалізуються ближче до кореня райдужної оболонки і мають менші розміри.

Майже у 80 % хворих відзначається кондуктивна чи нейро-сенсорна приглухуватість. У 90 % випадків SMS спостерігається патологія зубів у вигляді агенезії зубів, частіше за другі нижні премоляри, та порушення прикусу.

З боку кістково-м'язової системи найчастіше уражаються хребет та кінцівки. Приблизно у 60 % хворих із SMS відзначається сколіоз, переважно середньогрудного відділу хребта. Характерними ознаками SMS є широкі короткі долоні та стопи (>80 %). Укорочення довжини долонь обумовлено брахідактилією (рис. 110).



Рис. 110. Широка кисть, брахідактилія та клинодактилія мізинця у хворого з синдромом Сміт-Магеніс [Rinaldi B. та співавт., 2022]

Зазвичай у хворих із SMS специфічний хрипкий з переважанням низьких обертонів голос. Майже половина хворих на SMS страждає на часті та рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів, отити та синусити. Вважають, що схильність до респіраторних інфекційних захворювань асоційована з низьким рівнем концентрації IgA у сироватці крові (23 %).

У половини хворих із SMS діагностують вроджені вади, такі як: ДМПП, ДМШП, тетраду Фалло, тотальний аномальний дренаж легеневих вен.

Вади розвитку сечостатевої системи (одностороння агенезія, дисплазія нирок, ектазія ниркової миски, обструкція мисково-сечовідного сегмента) зустрічаються у 14 % випадків SMS. У хлопчиків із SMS у 35 % визначаються мікропеніс та/або крипторхізм.

Затримка психомоторного розвитку – постійний симптом SMS. У всіх хворих на першому році життя спостерігаються м'язова гіпотонія, підвищена денна сонливість, неспокійний нічний сон, оромоторна дисфункція, труднощі при вигодовуванні. Затримка розвитку мовлення та поява стереотипій нагадують РАС. Характерна розумова відсталість середнього ступеня важкості. Показова стереотипна поведінка: спастичний стиск верхньої частини тіла, або «обійми себе», вважають діагностичним маркером синдрому SMS; хитання тіла, обертання предметів, облизування пальців і перегортання сторінок книг, що повторюється. Від третини до половини хворих з SMS страждають на онихотилломанію (нав'язливе прагнення гризти свої нігтьові пластинки) та поліемболокіламанію (нав'язливе введення сторонніх предметів у фізіологічні отвори тіла). Приблизно в 30 % випадків SMS супроводжується судомними пароксизмами.

Периферична нейропатія у хворих з SMS характеризується ознаками рецидивуючого утиску нервів у вигляді паралічу маломілкового нерва з відвисанням стопи та тунельного синдрому зап'ястя.

Особливою патогномонічною ознакою SMS вважають інсомнію (62 %), яка обумовлена інвертованим циркадним ритмом секреції мелатоніну. Основні прояви порушення сну представлені короткою тривалістю нічного сну та збільшенням тривалості денного сну, коротким початком сну, частими нічними пробудженнями та раннім ранковим пробудженням, низьким рівнем ефективності сну. Аномальна хронологія циклу сон-неспанья,

що включає раннє засинання та раннє пробудження, а також необхідність денного сну зберігаються протягом усього життя.

Тривалість життя хворих із SMS відповідає тривалості життя людей із когнітивними порушеннями.

3.2.1.4.5. Діагностика синдрому Сміт-Магеніс

3.2.1.4.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Сміт-Магеніс

Пренатальна діагностика синдрому делеції 17p11.2 заснована на результатах генетичних досліджень амніоцитів та клітин біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Сміт-Магеніс

1. *Ультразвукова діагностика.* Багатоводна вагітність, підвищена товщина NT та поєднання вентрикуломегалії, брахідактилії, ДМШП у плода дозволяють запідозрити SMS.

Інвазивні методи пренатальної діагностики Сміт-Магеніс

1. *Молекулярно-генетичні методи.* Найбільш високодіагностичними методами ідентифікації делеції 17p11.2 є СМА.

3.2.1.4.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Сміт-Магеніс

Клінічними ознаками, які дають змогу запідозрити наявність SMS, Ann C. M. Smith та співавтори [Smith ACM. та співавт., 2022] вважають:

1. Редуковану дефінітивну довжину тіла.
2. Ожиріння у періоді дитячого віку.
3. Характерний зовнішній вигляд обличчя, який стає очевиднішим з віком хворого.
4. М'язова гіпотонія у ранньому дитячому віці.
5. Помірна затримка психомоторного розвитку та розумова відсталість, включаючи ранню затримку мовного розвитку.

6. Стереотипна та неадекватна поведінка.
7. Порушення сну.
8. Брахідактилія.
9. Периферична нейропатія.
10. Ураження органів зору.

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак.

Основними клінічними ознаками SMS є постнатальна затримка розвитку довжини тіла та психомоторного розвитку, специфічні дисморфічні риси обличчя, вади серця, порушення сну.

Методи постнатальної діагностики синдрому Сміт-Магеніс

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Основними методами діагностики синдрому вважають молекулярно-цитогенетичні методи. Нині методом першої лінії діагностики SMS вважають СМА, використання якого дозволяє поставити діагноз у 90–95 %. У разі негативного результату СМА при класичному прояві синдрому рекомендується секвенування одного гена *RAI1* або проведення NGS з використанням мультигенної панелі «Розумова відсталість та розлади аутистичного спектра», яка включає 75 генів, у тому числі ген *RAI1*.

2. *Каріотипування.* Каріотипування в більшості випадків не дозволяє встановити остаточний діагноз. Візуалізація каріотипу хворого із SMS наведена на рис. 111.

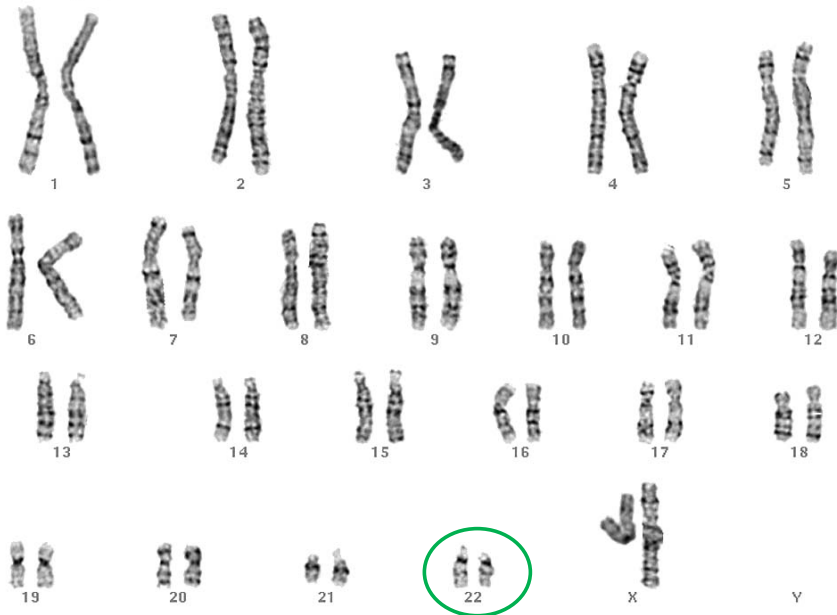


Рис. 111. Каріотип хворого з SMS (46, XX, del(22)(q11.2) – делеція довгого плеча хромосоми 22) [<http://www.pathology.washington.edu/galleries/cytogallery/main.php?file=digeorge%20syndrome>]

3.2.1.4.6. Лікування хворих на синдром Сміт-Магеніс

Лікування симптоматичне.

3.2.1.4.7. Медичні фонди синдрому Сміт-Магеніс

PRISMS (Parents and Researchers Interested в Smith-Magenis Syndrome; <https://www.prisms.org/>).

Медичний фонд синдрому Сміт-Магеніс (Smith-Magenis Syndrome Medical Foundations; <https://smith-magenis.org/>).

Німецька мережа підтримки при синдромі Сміт-Магеніс (Germany's Support Network for Smith-Magenis Syndrome – SIRIUS; <https://www.smith-magenis.de/>).

Синдром Сміт-Магеніс, Австралія (Smith-Magenis Syndrome Australia; <https://www.smsaustralia.org/>).

Фонд синдрому Сміт-Магеніс (Smith-Magenis Syndrome Foundation; <https://rarediseases.org/non-member-patient/smith-magenis-syndrome-foundation/>).

Фонд синдрому Сміт-Магеніс (SMS) у Великій Британії (The Smith-Magenis Syndrome (Sms) Foundation Uk; <https://geneticalliance.org.uk/member/the-smith-magenis-syndrome-sms-foundation-uk/>).

Рекомендована література

1. Akkus N, Kilic B, Cubuk PO. Smith-Magenis Syndrome: Clues in the Clinic. *J Pediatr Genet.* 2020 Dec;9(4):279–284. doi: 10.1055/s-0039-1700965. Epub 2020 Jan 6. PMID: 32765933; PMCID: PMC7396470.
2. Cai M, Fu X, Xu L, Lin N, Huang H. Prenatal Diagnosis of 17p11.2 Copy Number Abnormalities Associated With Smith-Magenis and Potocki-Lupski Syndromes in Fetuses. *Front Genet.* 2021 Dec 21;12:779237. doi: 10.3389/fgene.2021.779237. PMID: 34992630; PMCID: PMC8724517.
3. Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith AC, et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet.* 2007 Jun;71(6):540–50. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00815.x. PMID: 17539903.
4. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008 Apr;16(4):412–21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202009. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18231123.
5. Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, Edelman E, Trevors CD, Dupuis L, et al. Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genet Med.* 2006 Jul;8(7):417–27. doi: 10.1097/01.gim.0000228215.32110.89. PMID: 16845274.
6. Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet.* 1996 Mar 29;62(3):247–54. doi: 10.1002/

- (SICI)1096-8628(19960329)62:3<247:: AID-AJMG9>3.0.CO;2-Q.
PMID: 8882782.
7. Gupta R, Gupta N, Nampoothiri S, Mandal K, Kishore Y, Sharma P, et al. Smith-Magenis Syndrome: Face Speaks. *Indian J Pediatr.* 2016 Jun;83(6):589–93. doi: 10.1007/s12098-015-1940-y. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26676648.
 8. Lei TY, Li R, Fu F, Wan JH, Zhang YL, Jing XY, et al. Prenatal diagnosis of Smith-Magenis syndrome in two fetuses with increased nuchal translucency, mild lateral ventriculomegaly, and congenital heart defects. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;55(6):886–890. doi: 10.1016/j.tjog.2015.07.007. PMID: 28040141.
 9. Onesimo R, Versacci P, Delogu AB, De Rosa G, Pugnaroni F, Blandino R, et al. Smith-Magenis syndrome: Report of morphological and new functional cardiac findings with review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2021 Jul;185(7):2003–2011. doi: 10.1002/ajmg.a.62196. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811726.
 10. Poisson A, Nicolas A, Bousquet I, Raverot V, Gronfier C, Demily C. Smith-Magenis Syndrome: Molecular Basis of a Genetic-Driven Melatonin Circadian Secretion Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 19;20(14):3533. doi: 10.3390/ijms20143533. PMID: 31330985; PMCID: PMC6679101.
 11. Rinaldi B, Villa R, Sironi A, Garavelli L, Finelli P, Bedeschi MF. Smith-Magenis Syndrome-Clinical Review, Biological Background and Related Disorders. *Genes (Basel).* 2022 Feb 11;13(2):335. doi: 10.3390/genes13020335. PMID: 35205380; PMCID: PMC8872351.
 12. Rive Le Gouard N, Jacquinet A, Ruaud L, Deleersnyder H, Ageorges F, Gallard J, et al. Smith-Magenis syndrome: Clinical and behavioral characteristics in a large retrospective cohort. *Clin Genet.* 2021 Apr;99(4):519–528. doi: 10.1111/cge.13906. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33368193.
 13. Sironi A, Bestetti I, Masciadri M, Tumiatti F, Crippa M, Pantaleoni C, et al. A unique Smith-Magenis patient with a de novo intragenic deletion on the maternally inherited overexpressed RAI1 allele. *Eur J Hum Genet.* 2022 Nov;30(11):1233–1238. doi: 10.1038/s41431-022-01143-5. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35821519; PMCID: PMC9626456.

14. Smith AC, Magenis RE, Elsea SH. Overview of Smith-Magenis syndrome. *J Assoc Genet Technol.* 2005;31(4):163–7. PMID: 16354942.
15. Smith AC, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet.* 1986 Jul;24(3):393–414. doi: 10.1002/ajmg.1320240303. PMID: 2425619.
16. Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane BM, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301487.
17. Turco EM, Giovenale AMG, Sireno L, Mazzoni M, Cammareri A, Marchioretto C, et al. Retinoic acid-induced 1 gene haploinsufficiency alters lipid metabolism and causes autophagy defects in Smith-Magenis syndrome. *Cell Death Dis.* 2022 Nov 21;13(11):981. doi: 10.1038/s41419-022-05410-7. PMID: 36411275; PMCID: PMC9678881.

3.2.1.5. СИНДРОМ ДЕЛЕЦІЇ 17q21.31 (СИНДРОМ КУЛЕНА-ДЕ ФРІЗА)

Синдром делеції 17q21.31, або синдром Кулена-де Фріза (17q21.31 deletion syndrome, Koolen-de Vries Syndrome (KdVS); ОРФНА #96169) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить делеція сегмента 21.31 довгого плеча хромосоми 17.

Вперше синдром був описаний генетиком медичного центру університету Радбауд Нідерландів Девідом А. Куленом (David A Koolen) у 2006 році у трьох розумово відсталих з характерними черепно-лицьовими дисморфіями людей з інтерстиціальними мікроделеціями 17q21.31, що переक्रиваються.

3.2.1.5.1. Розповсюдженість синдрому Кулена-де Фріза

Розповсюдженість KdVS серед загальної популяції людей становить 1:55000, а серед дітей із затримкою психомоторного розвитку частота зустрічальності цього синдрому досягає 0,11 %.

3.2.1.5.2. Етіологія синдрому Кулена-де Фріза

Синдром KdV обумовлений гетерозиготною мікроделецією 17q21.31 або гетерозиготним внутрішньогенним патогенним варіантом гена субодиниці 1 ацетилтрансферази KAT8 регуляторного комплексу NSL (KAT8 regulatory NSL complex subunit 1 – KANSL1). У більшості частини (60 %) хворих розвиток KdVS пов'язаний з мікроделецією 17q21.31, яка оточена сегментарними дуплікаціями. Розмір мікроделецій лежить у межах від 0,5 Mb – 0,65 Mb. Мутація гена *KANSL1* зустрічається у 40 % хворих.

3.2.1.5.3. Патогенез синдрому Кулена-де Фріза

Прояв основних фенотипових проявів KdVS в основному визначає гаплонедостатність гена *KANSL1*, перші три екзони яких містяться в сегменті q21.31 хромосоми 17. Протеїн *KANSL1* є каркасним компонентом неспецифічного летального комплексу, який містить гістонову ацетилтрансферазу MOF.

За рахунок ацетилтрансферазної активності *KANSL1* ацетилює 16 лізиновий залишок хвоста гістону H4 (H4K16ac), тим самим сприяючи переходу хроматину в активний стан. Зокрема, протеїн *KANSL1* регулює активність транскрипції аутофагосомного гена синтаксину 17 (syntaxin 17 – STX17), який сприяє злиттю аутофагосом та лізосом в лізофагосому, в якій відбувається деградація грузу. Зниження активності протеїну *KANSL1* інгібує процеси аутофагії та індукує окисидативний стрес у нейронах. Своєю чергою порушення аутофагічного кліренсу пошкоджених клітинних органел і накопичення кисневмісних активних метаболітів викликає порушення функції нейронів.

3.2.1.5.4. Клінічні прояви синдрому Кулена-де Фріза

При синдромі Кулена-де Фріза спостерігаються: ЗВУР, постнатальна затримка розвитку довжини тіла, розумова відсталість, затримка психомоторного розвитку, характерні черепно-лицьові дисморфії, вроджені вади головного мозку, серця, сечостатевої та кістково-м'язової системи (табл. 46).

Таблиця 46
Дисморфії, вади розвитку, які асоційовані із синдромом Кулена-де Фріза

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади респіраторного тракту	Вади серця та судин	Вади сечовидільної та статеві систем	Вади опорно-рухового апарата
Монголоїдний розріз очних щлин. Блефарофімоз. Епікант. Птоз повік. Ніс у формі груші. Великі відстовбурчені вухні раковини	Гідроцефалія. Вентрикуломегалія. Аплазія / гіпоплазія мозолистого тіла. Мальформація Арнольда-Кіарі	Ларингомалачія. Трахеомалачія	Септальні вади серця	Гідронефроз. Пієлоектазія. Подвоєння нирки. Крипторхізм	Сколіоз. Кіфоз. Арахнодактилія. Гіпоплазія м'язів кисті. П'яtkово-вальгусна деформація. Вроджений вивих стегна. Воронкоподібна або кільчоподібна грудна клітка. Гіпермобільність суглобів

Приблизно одна третина дітей з KdVS народжуються з явними ознаками ЗВУР, а в постнатальному періоді життя значення дефінітивної довжини тіла цих індивідуумів не досягає розрахункової величини. У неонатальному періоді життя в них відзначається виражена м'язова гіпотонія (86 %), яка супроводжується труднощами при вигодовуванні.

Характерними рисами обличчя вважають витягнуту форму обличчя, монголоїдний розріз очних щілин (46 %), вузькі та короткі очні щілини, птоз повік (43 %), епікант (35 %), ніс грушоподібної форми з опуклим кінчиком, вивернута нижня губа (52 %) і великі відстовбурчені вушні раковини (42 %). З віком обличчя ще більше подовжується і з'являється широке підборіддя. Витягнуте обличчя та грушоподібний ніс зустрічаються майже в усіх (96 %) хворих у дорослому періоді життя (рис. 112).



Рис. 112. Типові риси обличчя у хворій з мікрделецією 17q21.31 у дитячому (a-c) та дорослому (d-f) періодах життя [Farnè M. та співавт., 2022]

Примітка: вузькі щілини очей і опущені повіки, розширення підборіддя і виражена грушоподібна форма носа.

Черепно-лицьові дисморфії у хворих з делецією 17q21.31 та SNV гена *KANSL1* майже не відрізняються одна від одної (рис. 113).



Рис. 113. Черепно-лицьові дисморфії у хворих на мутацію гена *KANSL1* [Koolen DA. та співавт., 2016]

Поряд з черепно-лицьовими дисморфіями у хворих з KdVS спостерігається ураження опорно-рухового апарату: сколіоз / кіфоз (83 %), гіпермобільність суглобів (41 %), арахнодактилія (30 %), лійкоподібна або кількоподібна грудна клітка (13 %), уроджений вивих стегна.

З вад розвитку внутрішніх органів у KdVS найчастіше зустрічаються: вади серця (39 %), переважно ДМПП, ДМШП; вади сечостатевої системи (45 %), такі як: гідронефроз, пієлоектазія,

подвоєння нирки. У хлопчиків у 75 % випадків спостерігається крипторхізм.

Майже у половини хворих з KdVS відзначається кондуктивна або нейросенсорна приглухуватість та ураження органів зору, такі як: гіперметропія, косоокість.

Синдром Кулена-де Фріза завжди супроводжується розумовою відсталістю. Особливо у хворих з KdVS страждає розвиток експресивної мови та меншою мірою порушується розвиток рецептивної мови. Для хворих з KdVS характерний доброзичливий та товариський характер, напади паніки та депресія (57 %). Приблизно у 50 % хворих розвивається епілепсія з типовими для дитячого віку фокальними нападами.

3.2.1.5.5. Діагностика синдрому Кулена-де Фріза

3.2.1.5.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Кулена-де Фріза

Пренатальна діагностика синдрому делеції 17q21.31 заснована на результатах дослідження молекулярно-генетичними методами амніотичних клітин та біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Кулена-де Фріза

1. *Ультразвукова діагностика.* Результати ультразвукового дослідження плода є мало інформативними для діагностики KdV S.

Інвазивні методи пренатальної діагностики Кулена-де Фріза

1. *Молекулярно-генетичні методи.* Найбільш високодіагностичними методами ідентифікації делеції 17q21.31 є СМА, NGS та секвенування одного гена *KANSL1*.

3.2.1.5.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Кулена-де Фріза

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак.

Основними клінічними ознаками KdVS є:

1. Розумова відсталість.
2. Затримка мовного розвитку.
3. Дисморфічні риси обличчя (вузьке обличчя, грушоподібний ніс).
4. Гіпермобільність суглобів.
5. Деформації хребта.
6. Постнатальна затримка розвитку довжини тіла.
7. Вроджені вади серця та нирок.

Методи постнатальної діагностики синдрому Кулена-де Фріза

1. *Молекулярно-генетичні методи дослідження.* Як вибір першого методу діагностики KdVS рекомендують СМА. При негативному результаті СМА проводять секвенування одного гена *KANSL1* або NGS, використовуючи мультигенну панель «Розумова відсталість та розлади аутистичного спектра», яка включає ген *KANSL1*.

2. *Каріотипування.* Каріотипування не дозволяє встановити остаточний діагноз.

3.2.1.5.6. Лікування хворих на синдром Кулена-де Фріза

Лікування симптоматичне.

Розробляються таргетні препарати для лікування хворих на KdV S. Зокрема, продемонстровано, що застосування 13-цис-ретиноевої кислоти, яка сприяє злиттю аутофагосоми та лізосоми, усуває поведінкові відхилення у гетерозиготних мишей з нокаутним геном *Kansl1*.

3.2.1.5.7. Медичні фонди синдрому Кулена-де Фріза

Альянс дітей із синдромом Кулена-де Фріза (Kool Kid Alliance, <https://www.koolkidalliance.com/>).

Фонд синдрому Кулена-де Фріза (Koolen-de Vries Syndrome Foundation, <https://kdvsfoundation.org/>).

Рекомендована література

1. Dingemans AJM, Stremmelaar DE, van der Donk R, Vissers LELM, Koolen DA, Rump P, et al. Quantitative facial phenotyping for Koolen-de Vries and 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2021 Sep;29(9):1418–1423. doi: 10.1038/s41431-021-00824-x. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33603161; PMCID: PMC8440607.
2. Farnè M, Bernardini L, Capalbo A, Cavarretta G, Torres B, Sanchini M, et al. Koolen-de Vries syndrome in a 63-year-old woman: Report of the oldest patient and a review of the adult phenotype. *Am J Med Genet A.* 2022 Feb;188(2):692–707. doi: 10.1002/ajmg.a.62536. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34665525; PMCID: PMC9297928.
3. Karamik G, Tuysuz B, Isik E, Yilmaz A, Alanay Y, Sunamak EC, et al. The clinical phenotype of Koolen-de Vries syndrome in Turkish patients and literature review. *Am J Med Genet A.* 2023 Jul;191(7):1814–1825. doi: 10.1002/ajmg.a.63207. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37053206.
4. Khan AQ, Coorg RK, Gill D, Marini C, Myers KA. Koolen-de Vries syndrome associated with continuous spike-wave in sleep. *Epileptic Disord.* 2022 Oct 1;24(5):928–933. English. doi: 10.1684/epd.2022.1452. PMID: 35811432.
5. Koolen DA, Morgan A, de Vries BBA. Koolen-de Vries Syndrome. 2010 Jan 26 [updated 2023 Feb 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301783.
6. Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH, et al. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant. *Eur J Hum Genet.* 2016 May;24(5):652–9. doi: 10.1038/

- ejhg.2015.178. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26306646; PMCID: PMC4930086.
7. Li T, Li A, Pan X. Targeting impaired autophagy as a therapeutic strategy for Koolen-de Vries syndrome. *Autophagy*. 2022 Dec;18(12):3040–3042. doi: 10.1080/15548627.2022.2069904. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35468045; PMCID: PMC9673921.
 8. Moreno-Igoa M, Hernández-Charro B, Bengoa-Alonso A, Pérez-Juana-del-Casal A, Romero-Ibarra C, Nieva-Echebarria B, et al. KANSL1 gene disruption associated with the full clinical spectrum of 17q21.31 microdeletion syndrome. *BMC Med Genet*. 2015 Aug 22;16:68. doi: 10.1186/s12881-015-0211-0. PMID: 26293599; PMCID: PMC4593202.

3.2.1.6. СИНДРОМ ДЕЛЕЦІЇ 22q11.2 (СИНДРОМ ДІ ДЖОРДЖІ)

Синдром делеції 22q11.2, або синдром Ді Джорджі, синдром Ді Джорджі-Шпринтцена, вело-кардіо-фаціальний синдром (22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome (DGS); DiGeorge-Shprintzen syndrome, velo-cardio-facial syndrome, ОРНА #567) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить делеція довгого плеча хромосоми 22. Вперше цей синдром був описаний італійсько-американським дитячим ендокринологом Анджело Ді Джорджі (Angelo DiGeorge) у 1965 році у дітей з аплазією тимуса та паращитоподібних залоз. Припущення про зв'язок DGS із сегментом q11.2 хромосоми 22 вперше висловили фінський генетик Альбер де ля Шапел (Albert de la Chapelle) та колеги у 1981 році.

3.2.1.6.1. Розповсюдженість синдрому Ді Джорджі

Розповсюдженість DGS становить 1:1000 у плодів, у яких відсутні вади розвитку та 1:100 у плодів з тяжкими вадами розвитку. У людській популяції рівень поширеності коливається від 1:3000 до 1:6000.

3.2.1.6.2. Етіологія синдрому Ді Джорджі

Синдром Ді Джорджі у 90–95 % випадків обумовлений мікроделеціями 22q11.2 *de novo*. Делеція 22q11.2 виникає між фрагментами, що фланкуються повторами LCR22 в результаті NAHR. У сегменті 11.2 довгого плеча хромосоми 22 розташовуються вісім LCR22. Область довгого плеча хромосоми 22, яка містить LCR22A, LCR22B, LCR22C та LCR22D, асоційована з розвитком DGS. Майже у 90 % хворих з DGS є делецированим сегмент ДНК, розташований між LCR22A і LCR22D (LCRA-D – 3 Mb), у решти хворих спостерігаються делеції сегмента LCRA-C (2,0 Mb) або LCR22A-B (1,5 Mb).

3.2.1.6.3. Патогенез синдрому Ді Джорджі

Для DGS, враховуючи, що його розвиток зумовлений різними мікроделеціями 22q11.2, характерна варіабельність та гетерогенність фенотипових проявів: від малозначних клінічних проявів до типових черепно-лицьових дисморфій, вад розвитку паращитовидної, щитовидної залоз, тимуса, внутрішніх органів, кісткової системи. Зокрема, делеції локусів LCR22B-LCR22D та LCR22C-LCR22D довгого плеча хромосоми 22 не супроводжуються клінічно значущими проявами.

В основі розвитку класичного фенотипу DGS лежить гаплонедостатність генів критичного регіону (D22S553, D22S942) довгого плеча хромосоми 22.

Більшість клінічних проявів DGS викликані проксимальними мікроделеціями розміром 1,5 Мб, які обумовлюють гаплонедостатність приблизно 30 білок-кодуючих генів: *DGCR6*, *PRODH*, *DGCR2*, *ESS2*, *TSSK2*, *GSC2*, *FAM246C*, *SLC25A1*, *CLTCL1*, *UFD1*, *HIRA*, *CDC45*, *MRPL40*, *C2 GP1BB*, *GP1BB*, *GNB1L*, *RTL10*, *TXNRD2*, *COMT*, *ARVCF*, *TANGO2*, *TRMT2A*, *RANBP1*, *CCDC188*, *DGCR8*, *ZDHHC8*, *RTN4R*, *DGCR6L*, *C007326*, а також дефіцит генерації мікроРНК (miR-188, miR-188 6, miR-1306, miR-6816) та довгих некодуючих РНК.

Виникнення черепно-лицьових аномалій, гіпоплазії тимуса і параситовидних залоз, вад серцево-судинної системи значною мірою асоційовані з втратою генів фактору транскрипції 1 типу T-box (T-box transcription factor 1 – TBX1) та адапторного протеїну CRK (CRK like oncogene, adaptor protein – CRKL), які картуються в області LCR22A-B та LCR22C-D відповідно. У ссавців ген *Tbx1* експресується в ембріональних клітинах, які беруть участь в утворенні черепно-лицьової області, тимуса, параситовидних залоз, дуги аорти. Інактивація однієї алелі гена *Tbx1* у експериментальних тварин призводить до прояву вад серця та аорти, а інактивація двох алелів – до вад серця, аорти та виникнення гнатопалатосхізу, аплазії тимуса, параситовидної залози. Адапторний білок CRKL бере участь у передачі сигналів фактору росту і є необхідним молекулярним фактором для розвитку вилочкової залози та параситовидних залоз, серця та дуги аорти. Двоалельна інактивація гена *Crk1* у мишей супроводжується виникненням дефектів розвитку органів та систем, які спостерігаються і при інактивації гена *Tbx1*.

Вплив гаплонедостатності генів *CRKL*, *TBX1* на формування черепно-лицьових дисморфій та серцево-судинних аномалій наведено в табл. 47.

Таблиця 47

Асоціації черепно-лицьових та серцево-судинних аномалій з гаплонедостатністю генів *CRKL*, *TBX1* у дітей з синдромом делеції 22q11.2

Аномальні області та системи	Ген	
	<i>CRKL</i>	<i>TBX1</i>
Череп	+	+
Піднебіння		+
Вуха, ніс, горло	+	+
Зуби		+
Під'язична кістка		+
Серцево-судинна система	+	+

Дисфункція імунної системи, ймовірно, асоційована з порушенням дози генів, таких як гени корепресора ядерного рецептора 2 (nuclear receptor corepressor 2 – NCOR2) та E1A-зв'язуючого протеїну P300 (E1A binding protein P300 – EP300). Протеїн NCOR2 зв'язується з гістоновою деацетилазою 3 (histone deacetylase 3 – HDAC3) і утворює хроматин-зв'язуючий комплекс, який репресує транскрипцію генів, що беруть участь в апоптозі клітин та NF-κB- та IRF1-індукованому запаленні.

Дефіцит NCOR2 супроводжується надмірною активацією апоптозу клітин, цитотоксичних реакцій та продукції прозапальних цитокінів. Ген *EP300* кодує аденовірусний E1A-зв'язуючий протеїн, який функціонує як транскрипційний кофактор і гістонова лізнацетилтрансфераза 3В (КАТ3В). Протеїн EP300 ацетилює 27-й лізиновий залишок гістону H3 (H3K27). Енхансерні елементи в областях з великими ділянками міток H3K27ac пов'язані з високою активністю транскрипції генів, у зв'язку з чим вони дістали назву «суперенхансери». Ацетилювання сайту H3K27 у сфері регуляторних елементів гена *Foxp3* (Forkhead box P3) індукує його транскрипцію. Фактор транскрипції Foxp3 є ключовим фактором, який визначає диференціювання наївних Т-клітин у Treg-клітини, які пригнічують ефекторні Т-клітини і тим самим пригнічують Т-клітинну відповідь імунної системи. Таким чином, гаплонедостатність гена *NCOR2* розкріпачує NF-κB- та IRF1-індуковане запалення, а гена *EP300* рестрикує диференціювання Treg-клітин.

Аномалії розвитку та функціонування головного мозку при DGS переважно зумовлені гаплонедостатністю генів, які локалізовані в сегменті LCR22A-B. Продемонстровано, що більшість генів цієї локалізації експресуються у тканинах головного мозку. Зокрема, зниження рівня експресії гена катехол-О-метилтрансферази (catechol-O-methyltransferase – COMT), яка відіграє критичну роль у деградації нейротрансмітера дофаміну, пов'язане з виникненням когнітивного дефіциту та розладів по-

ведінки. Гаплонедостатність генів проліндегідрогенази 1 (proline dehydrogenase 1 – *PRODH*), що конвертує пролін у глутамат, та фосфатилінозитол 4-кінази (phosphatidylinositol 4-kinase – *PI4KA*) пов'язана з виникненням психоневрологічних розладів, затримкою психомоторного розвитку, появою м'язової гіпотонії та судом. Необхідно зазначити, що майже у третини хворих на *DGS* відзначається гіперпролінемія.

Гаплонедостатність генів *COMT*, *DGCR8*, *DGCR2*, *PRODH*, *ZDHHC8* у хворих з *DGS* асоційована з високим ризиком розвитку шизофренії. Вважають, що синдром Ді Джорджі є однією з найчастіших причин розвитку шизофренії.

Нині ідентифіковані клінічні моногенні синдроми, в основі яких лежать мутації генів, локалізованих на сегменті 11.2 довгого плеча хромосоми 22 (табл. 48).

Таблиця 48

Асоціація генів сегмента 11.2 довгого плеча хромосоми 22 зі спадковими синдромами та захворюваннями

Гени	Локалізація гена	Захворювання	Особливості фенотипу
<i>PRODH</i>	LCR22A-B	Гіперпролінемія 1-го типу	Неврологічні розлади, затримка психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, судоми
<i>SLC25A1</i>	LCR22A-B	Синдром D2L2AD	Енцефалопатія, виражена м'язова слабкість, судоми, порушення дихання, затримка психомоторного розвитку, рання смерть
<i>CDC45</i>	LCR22A-B	Синдром Меєра-Горліна 7 (Meier-Gorlin syndrome 7)	Затримка фізичного розвитку, краніосиностоз, атрезія ануса, аномалії розвитку кінцівок (а- або гіпоплазія надколінника)
<i>GP1BB</i>	LCR22A-B	Синдром Бернара-Сул'є (Bernard-Soulier syndrome)	Тромбоцитопенія, збільшення кількості мегакаріоцитів
<i>TANGO2</i>	LCR22A-B	Синдром MECRCN (MECRCN syndrome)	Енцефалокардіоміопатія (рабдо-міоліз, нейродегенерація, глухота, гіпотиреоз, гіпоглікемія, судоми, високий ризик раптової смерті)

Закінчення табл. 48

Гени	Локалізація гена	Захворювання	Особливості фенотипу
SCARF2	LCR22B-C	Синдром Ван ден Енде Гупта (van den Ende-Gupta syndrome)	Арахнодактилія, гачкуваті ключиці, вивихи суглобів, блефарофімоз
SNAP29	LCR22C-D	Синдром CEDNIK (cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, keratoderma syndrome)	Церебральна дисгенезія, нейропатія, іхтіоз та кератодермія

3.2.1.6.4. Клінічні прояви синдрому Ді Джорджі

Синдром Ді Джорджі характеризується поєднанням затримки фізичного, психомоторного розвитку, розумової відсталості, черепно-лицьових дисморфій, вроджених вад серця, аорти, легеневої артерії, гіпоплазії паращитовидних залоз і тимуса, аномаліями розвитку внутрішніх органів (табл. 49).

Таблиця 49

Дисморфії, вади розвитку, які асоційовані із синдромом Ді Джорджи

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади респіраторного тракту	Вади серця та судин	Вади травного тракту	Вади сечовидільної та статеві систем	Вади опорно-рухового апарату
Доліхоцефалія. Витягнуте лице. Гіпертелоризм очних яблук. Мікрофтальм. Птоз повік. Аномальна морфологія повік. Епікант. Недорозвинені носові крила. Високе піднебіння. Платібазія. Мікрогнатія. Гнатопалатосхіз. Агенезія зубів. Гіпомінералізація емалі первинних зубів. Мікродонтія. Аномалії зубного ряду. Низько розташовані вушні раковини. Маленька мочка вушних раковин	Атрофія головно-го мозку, гіпокам-ція. Полімікрогірія	Ларингомала-ція. Трахеомалація	Синдром гіпоплазії лівих відділів серця. ДМШП. Тетрада Фалло. Транспозиція магістральних артерій. Загальний артеріальний стовбур. Атрезія легеневої артерії. ВАП	Гіпотонія м'язів глотки. Атрезія стравоходу. Хвороба Гіршпрунга. Атрезія ануса	Агенезія нирок. Мультикістоз-на дисплазія нирок. Гідронефроз. Відсутність матки. Гіпоспадія, крипторхізм	Аномалії хребців шийного відділу (дисморфний С1, розщеплення передньої арки, відкрита задня арка С1, злиття С1 – С2, злиття С2 – С3). Платіспонділія. Сколіоз. Полідактилія. Камптодактилія. Синдактилія. Довгі конічні пальці

Характерними черепно-лицьовими дисморфіями DGS є: доліхоцефалія, піднебінно-глоткова (VELO-фарингеальна) недостатність (27–92 %), сплюснення основи черепа – платибазія (50–91 %), аномалії органів зору (41 %) та носа (33–39 %). Піднебінно-глоткова недостатність супроводжується гіперназальною мовою і є одним з діагностично значущих симптомів DGS. Вважають, що аномалії м'якого піднебіння та вело-фарингеальна дисфункція найчастіше асоційовані з DGS.

У хворих відзначається зміщення вглиб періорбітальної області та нижньої частини обличчя, а також збільшений кут основи черепа, подовжене обличчя, гіпертелоризм очних яблук, мікрофтальм, аномальна морфологія та птоз повік, широке перенісся, навислі повіки, епікант, подовжений ніс з опуклим кінчиком, вузька крилоподібна основа, відкрите або підслизове розщеплення піднебіння (9 % – 11 %), маленький рот, мікрогнатія, ретрогнатія і низько посаджені, повернені назад з недорозвиненими мочками вушні раковини (рис. 114, 115).



Рис. 114. Типові риси обличчя у хворого на DGS [<https://clinicalgate.com/digeorge-syndrome/>]

Примітка: у хворого спостерігаються подовжене обличчя, зміщення вглиб нижньої частини обличчя та очної ділянки, гіпертелоризм очних яблук, навислі повіки, широке перенісся, ніс з опуклим кінчиком, ретрогнатія, низько посаджені, повернені назад з недорозвиненими мочками вушні раковини.



Рис. 115. Типові черепно-лицьові прояви DGS [Rózsai B. та співавт., 2009]

Примітка: у хворого спостерігаються подовжений ніс із опуклим кінчиком, низько посаджені, повернені назад з недорозвиненими мочками вушні раковини, гіпертелоризм очних яблук.

Односторонній частковий параліч лицьового нерва через гіпоплазію м'яза, що опускає кут рота, призводить до асиметрії нижньої губи, особливо помітної при посмішці та плачі.

Також при DGS часто трапляються аномалії прорізування зубів, агенезія постійних зубів, надкомплектні зуби, гіпомінералізація зубної емалі.

Патогномонічні аномалії шийного відділу хребта (75 %).

Частою ознакою DGS є довгі конічні пальці та камптодактилія мізинця (рис. 116, 117). Камптодактилія характеризується фіксованим згинанням міжфалангового суглоба, що зумовлене вродженим укороченням сухожиль.



Рис. 116. Довгі кінчні пальці у хворого на DGS [Digilio M. та співавт., 2005]



Рис. 117. Камптодактилія мізинця у хворого на DGS [Hurley C. M. та співавт., 2021]

Для DGS характерні аномалії гортані, трахеї та бронхів (25–43%), такі як: атрезія гортані; ларинго-, трахео- та бронхо-маляція; коротка трахея зі зменшеною кількістю трахеальних кілець і трахеостравохідною норицею; розщеплення гортані та

аномалії голосових складок. Одним із клінічно значущих проявів DGS є порушення координації ковтання та дихання, яке супроводжується високим ризиком аспірації.

Майже у 80 % хворих на DGS діагностуються вроджені вади серця, аорти, легеневої артерії. Найчастіше зустрічаються конотрункальні вади: тетрада Фалло (26 %), атрезія легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки (24 %), дефект міжпередсердної перегородки (19 %), загальний артеріальний стовбур, перерва дуги аорти. Розвиток серцевої недостатності є найчастішою причиною передчасної смерті у дорослих, хворих на DGS.

Вроджені вади серця у 71 % випадків DGS поєднуються з порушенням розвитку щитовидної залози.

У третини хворих з DGS виявляють аномалії сечостатевої системи (двох або односторонню агенезію нирок, кістозну гіпоплазію нирок, гідронефроз, крипторхізм і гіпоспадію у хлопчиків, відсутність матки у дівчаток).

Патогномонічними проявами DGS вважають гіпаратиреоз (50 %) та гіпотиреоз, основними ознаками яких є гіпокальціємія та гіпометаболізм відповідно. Клінічна симптоматика гіпокальціємії досить широко варіює: від транзиторної безсимптомної гіпокальціємії новонароджених до судомної готовності, подовження інтервалу QT та гіпокальціємічної тетанії. Неонатальна гіпокальціємія відзначається в більшості хворих з DGS і є ознакою гіпаратиреозу, спричиненого α - або гіпоплазією парашитовидних залоз. Зі збільшенням віку хворих імовірність виникнення гіпокальціємії знижується.

Дисфункція імунної системи у хворих з DGS пов'язана з $CD^{3+}T$ -клітинною лімфопенією, переважно за рахунок регуляторних $CD^{4+}FOXP^{3+}T$ -клітин та гіпоімуноглобулінемією. Здебільшого визначається зниження концентрації IgM у сироватці крові. Зниження толерантності імунної системи сприяє виникненню інфекційних хвороб, особливо респіраторного тракту. Так, у дітей

шкільного віку у 27 % спостерігається рецидивуючий синусит, у 25 % – рецидивуючий середній отит, у 7 % – рецидивуючий бронхіт та у 4 % – повторні пневмонії. Дисфункція імунної системи при DGS сприяє розвитку atopічних та аутоімунних захворювань (ювенільного ідіопатичного артрити, ідіопатичної тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, аутоімунного тиреоїдиту).

Для хворих з DGS характерні психічні порушення та затримка когнітивного розвитку. При візуалізації головного мозку у хворих з DGS виявляються: глобальне зменшення обсягу головного мозку та товщини кори, атрофія мозочка та гіпокампа. У хворих на DGS визначаються: рання затримка мовного розвитку, труднощі у процесі навчання, СДУГ, РАС. Приблизно у 30 % хворих із DGS розвивається шизофренія, ризик її виникнення у хворих із синдромом Ді Джорджі у 12–80 разів вищий, ніж у людей без делеції 22q11.2.

Прогноз DGS залежить від тяжкості клінічних проявів.

3.2.1.6.5. Діагностика синдрому Ді Джорджі

3.2.1.6.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Ді Джорджі

Пренатальна діагностика синдрому делеції 22q11.2 заснована на результатах ультразвукового дослідження, генетичних досліджень амніоцитів та клітин біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Ді Джорджі

1. *Ультразвукова діагностика.* У плодів із вродженими аномаліями розвитку серця; гіпоплазією або аплазією тимуса; аномаліями центральної нервової системи (асиметричною вен-трикуломегалією, розширенням прозорої порожнистої перегородки); двосторонньою клишоногістю та аномальними хребцями шийного відділу рекомендується виключити наявність делеції 22q11.2.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Ді Джорджі

1. *Цитогенетичні методи.* Найбільш високодіагностичними методами ідентифікації делеції 22q11.2 є СМА, MLPA.

3.2.1.6.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Ді Джорджі

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак.
Основними клінічними ознаками синдрому делеції 22q11.2 є:

1. Затримка фізичного та психомоторного розвитку.
2. Характерні черепно-лицьові дисморфії.
3. Вело-фарингеальна недостатність.
4. Конотрункальні вади серця.
5. Довгі конічні пальці.
6. Камптодактилія мізинця.
7. Гіпаратиреоз.
8. Гіоплазія тимуса.

Методи постнатальної діагностики синдрому Ді Джорджі

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Для встановлення остаточного діагнозу рекомендується використовувати СМА, FISH, MLPA.

2. *Каріотипування.* Ідентифікація делеції довгого плеча хромосоми 22 дозволяє встановити діагноз DGS (рис. 118).

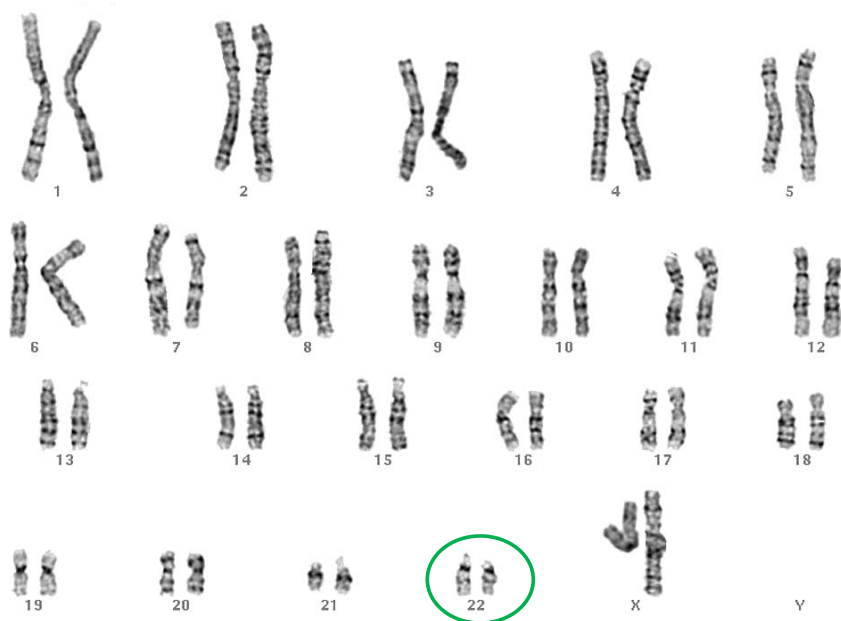


Рис. 118. Каріотип хворого з DGS (46, XX, del(22)(q11.2) – делеція довгого плеча хромосоми 22) [<http://www.pathology.washington.edu/galleries/cytogallery/main.php?file=digeorge%20syndrome>]

3.2.1.6.6. Лікування хворих на синдром Ді Джорджі

Лікування симптоматичне. Експертами міжнародного консорціуму 22q11.2DS запропоновані докладні рекомендації з діагностики та лікування дітей та дорослих з синдромом Ді Джорджі (<https://www.22qsociety.org/news/content.asp?ni=227>).

3.2.1.6.7. Медичні фонди синдрому Ді Джорджі

Національна організація рідкісних захворювань (National Organization for Rare Disorders – NORD; <https://rarediseases.org/non-member-patient/international-22q11-2-deletion-syndrome-foundation-inc/>).

Фонд імунodefіциту (Immune Deficiency Foundation; <https://primaryimmune.org/digeorge-syndrome>).

Рекомендована література

1. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin*. 2022 Jan;18(1):155–164. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.009. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34776076.
2. Cortés-Martín J, Peñuela NL, Sánchez-García JC, Montiel-Troya M, Díaz-Rodríguez L, Rodríguez-Blanke R. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022 Aug 3;9(8):1168. doi: 10.3390/children9081168. PMID: 36010058; PMCID: PMC9406687.
3. Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Oct;13(5):465–72. doi: 10.1097/00008480-200110000-00014. Erratum in: *Curr Opin Pediatr* 2002 Apr;14(2):286. PMID: 11801894.
4. Funato N. Craniofacial Phenotypes and Genetics of DiGeorge Syndrome. *J Dev Biol*. 2022 May 13;10(2):18. doi: 10.3390/jdb10020018. PMID: 35645294; PMCID: PMC9149807.
5. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Mar;184(1):64–72. doi: 10.1002/ajmg.c.31774. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32049433.
6. Koczkowska M, Wierzbza J, Śmigiel R, Szaśiadek M, Cabała M, Ślęzak R, et al. Genomic findings in patients with clinical suspicion of 22q11.2 deletion syndrome. *J Appl Genet*. 2017 Feb;58(1):93–98. doi: 10.1007/s13353-016-0366-1. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27629806; PMCID: PMC5243916.
7. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Oct 30;18(12):75. doi: 10.1007/s11882-018-0823-5. PMID: 30377837.
8. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [updated 2020 Feb 27]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301696.
9. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*.

- 2015 Nov 19;1:15071. doi: 10.1038/nrdp.2015.71. PMID: 27189754; PMCID: PMC4900471.
10. Menghi M, Micangeli G, Tarani F, Putotto C, Pirro F, Mariani A, et al. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Individuals Affected by DiGeorge Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 20;24(4):4242. doi: 10.3390/ijms24044242. PMID: 36835652; PMCID: PMC9965448.
 11. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Oct;176(10):2070–2081. doi: 10.1002/ajmg.a.40504. PMID: 30380194; PMCID: PMC6214629.
 12. Paternostro C, Springer S, Kasprian G, Yerlikaya-Schatten G, Reischer T. Clinical Course and Outcome of Prenatally Detected 22q11.2 Deletion Syndrome-A Retrospective Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 1;13(13):2244. doi: 10.3390/diagnostics13132244. PMID: 37443638; PMCID: PMC10340749.
 13. Pylypjuk CL, Memon SF, Chodirker BN. Utility of Measuring Fetal Cavum Septum Pellucidum (CSP) Width During Routine Obstetrical Ultrasound for Improving Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome: A Case-Control Study. *Appl Clin Genet.* 2022 Jul 26;15:87–95. doi: 10.2147/TACG.S364543. PMID: 35923603; PMCID: PMC9341354.
 14. Qin X, Chen J, Zhou T. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2020 Dec 11;52(11):1181–1190. doi: 10.1093/abbs/gmaa113. PMID: 33098288.
 15. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):186–201. doi: 10.1111/imr.12701. PMID: 30565249.
 16. Szczawińska-Popłonyk A, Schwartzmann E, Chmara Z, Głukowska A, Krysa T, Majchrzycki M, et al. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comprehensive Review of Molecular Genetics in the Context of Multidisciplinary Clinical Approach. *Int J Mol Sci.* 2023 May 5;24(9):8317. doi: 10.3390/ijms24098317. PMID: 37176024; PMCID: PMC10179617.
 17. Wang PP, Solot C, Moss EM, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Developmental presentation of 22q11.2 deletion (DiGeorge/velocardiofacial syndrome). *J Dev Behav Pediatr.* 1998 Oct;19(5):342–5. doi: 10.1097/00004703-199810000-00004. PMID: 9809264.

3.2.2. СИНДРОМИ ХРОМОСОМНИХ ДУПЛІКАЦІЙ

Дуплікації, що становлять хромосомні перебудови, результатом яких є збільшення генетичного матеріалу, так само як і делеції поділяють на великі та мікродуплікації. У тих випадках, коли дуплікована копія розташовується поруч з оригінальною скопійованою ділянкою, дуплікація вважається тандемною. Якщо між дуплікованою та оригінальною копією розташований сегмент ДНК, який не брав участь у дуплікуванні, дуплікація вважається зміщеною. Збільшення генетичного матеріалу за рахунок його дуплікації супроводжується збільшенням дози генів, що призводить до продукції надлишкової кількості білків. Згідно з даними генетичних досліджень, частота зустрічальності дуплікацій приблизно вдвічі менша за частоту зустрічальності делецій хромосом. Найпоширенішими варіантами збільшення генетичного матеріалу є дуплікації 1q21.1, 7q11.23, 16p11.2, 17p11.2, 22q11.2.

3.2.2.1. СИНДРОМ МІКРОДУПЛІКАЦІЇ 17p11.2 (СИНДРОМ ПОТОЦЬКІ-ЛУПСЬКІ)

Синдром мікродуплікації 17p11.2, або синдром Потоцькі-Лупські (17p11.2 microduplication syndrome, Potocki-Lupski syndrome (PTLS), dup17p11.2 syndrome; ORPHA #1713) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить дуплікація сегмента 11.2 короткого плеча хромосоми 17. Синдром мікродуплікації 17p11.2 вперше описала у двох хворих генетикня генетичного центру Грінвуда Південної Кароліни Анджела М. Браун (Angela M. Brown) з колегами у 1996 році. Назва хвороби пов'язана з іменами двох вчених відділу молекулярної генетики та генетики людини медичного коледжу Бейлора (США) Лоррейн Потоцькі (Lorraine Potocki) та Джеймсом Р. Лупські (James R. Lupski), які у 2007 році докладно описали синдром мікродуплікації 17p11.2 у хворих з розумовою відсталістю чи вродженими аномаліями розвитку.

3.2.2.1.1. Розповсюдженість синдрому Потоцькі-Лупські

Серед людської популяції частота зустрічальності PTLS становить 1 на 25000. У науковій літературі описано понад 50 випадків PTLS.

3.2.2.1.2. Етіологія синдрому Потоцькі-Лупські

Розвиток PTLS пов'язаний з мікродуплікацією регіону 11.2 (критичного регіону PTLS) короткого плеча хромосоми 17. Критичний регіон PTLS (1,3 Mb) включає різні гени, у тому числі ключовий патогенетично значущий ген *RAI1*. Регіон 11.2 короткого плеча хромосоми 17 містить кластери LCR, відомі як SMS-REP. Проксимальні та дистальні SMS-REP, що фланкують сегмент p11.2 хромосоми 17, є областями генетичної нестабільності, які високо сприйнятливі до неалельної гомологічної рекомбінації. Приблизно у 65 % хворих на синдром PTLS мікродуплікація сегмента 11.2 короткого плеча хромосоми 17 представлена рекурентною дуплікацією, розмір якої становить 3,7 Mb; а в інших хворих – різними дуплікаціями, що не повторюються, розміром від 1,3 до 15,2 Mb, які містять ген *RAI1*. Молекулярний аналіз виявив відповідність регіону дуплікації за PTLS регіону делеції при SMS. Дуплікації, що охоплюють також ген *PMP22*, розташований в сусідній критичній області сегмента 12 короткого плеча хромосоми 17, пов'язані з виникненням вираженої затримки розвитку та периферичної нейропатії з ранньою маніфестацією – синдромом Юань-Харела-Лупські (Yuan-Harel-Lupski syndrome – YUHALS). Переважно дуплікований регіон батьківського походження і обумовлений NAHR. У більшості випадків мікродуплікація виникає *de novo*, рідше вона успадковується за аутосомно-домінантним типом.

3.2.2.1.3. Патогенез синдрому Потоцькі-Лупські

Мікродуплікація 17p11.2 охоплює приблизно 70 генів, проте фенотипові та клінічні особливості хворих з PTLS визначає над-

мірна експресія генів, переважно таких як гени: *RAI1*, *SREBF1*, *DRG2*, *LLGL1*, *SHMT1* та *ZFP179*.

Надмірна експресія гена *RAI1* високо асоційована з PTLС, а гаплонедостатність – із SMS. Генетичне дослідження PAC за допомогою аналізу генної мережі визначило ген *RAI1* як ключовий, що визначає патогенез PAC. Трансгенні миші, що містять дві додаткові копії *Rai1*, демонструють аномальний ранній постнатальний розвиток, гіперактивну та тривожну поведінку. Вважають, що надмірна експресія гена *RAI1* при PTLС також порушує циркадний ритм експресії генів, що призводить до порушень сну. Надмірна експресія гена *RAI1* супроводжується роз'єднанням центральних та периферичних механізмів циркадного ритму. Цей феномен обумовлений *Rai1*-опосередкованим зниженням залежності транскрипції циркадних генів клітин гіпоталамуса від світлих та темних фаз. Причому *Rai1*-опосередковане порушення ритму транскрипції спостерігалось як у активуючих генів, таких як *Clock*, ген ядерного транслокатора, подібний до арилуглеводневого рецептора (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like – Arntl), так і репресорних генів, таких як ген протеїнів циркадного ритму 1, 2, 3 (period circadian clock – Per) та гени криптохромних циркадних регуляторів 1 і 2 (cryptochrome circadian regulator – Cry).

Підвищена експресія фактору транскрипції 1, що зв'язується з регуляторним елементом стеролу (sterol regulatory element binding transcription factor 1 – SREBF1), який є контролером дофамінергічного нейрогенезу та диференціювання середнього мозку стовбура, ймовірно зумовлює затримку психомоторного розвитку.

Вплив надлишку експресії інших генів-кандидатів формування фенотипу PTLС практично не вивчено.

3.2.2.1.4. Клінічні прояви синдрому Потоцькі-Лупські

Діти з PTLС відрізняються характерним фенотипом лицьового дисморфізму, наявністю розумової відсталості, неврологічних

та поведінкових розладів, вродженої вади серця. Зазвичай PTLS пов'язаний із постнатальною затримкою розвитку довжини тіла, яка викликана дефіцитом продукції гормону росту.

У дітей першого року життя з PTLS спостерігається м'язова гіпотонія та орофарингеальна дисфагія, яка зумовлює виникнення проблем при вигодовуванні.

Сукупність черепно-лицьових дисморфій включає: трикутне або овальне обличчя, широкий лоб, монголоїдний розріз очних щілин, гіпоплазію крил носа з довгим кінчиком носа, що заходить за рівень нижнього краю ніздрів, згладжений підносний жолобок і легку мікрогнатію (в ранньому дитинстві), високе піднебіння, згладжене підборіддя та неправильний прикус (рис. 119, 120).

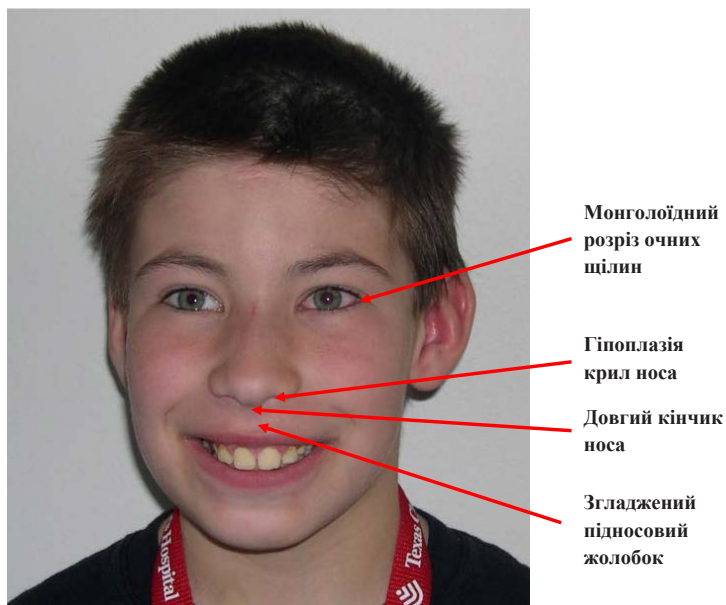


Рис. 119. Класичні риси обличчя у хворого з PTLS [Zhang F. та співавт., 2010]

Примітка: у хворого визначаються овальне обличчя, широкий лоб, монголоїдний розріз очних щілин, гіпоплазія крил носа, подовжений кінчик носа, що заходить за рівень нижнього краю ніздрів, згладжений підносний жолобок, згладжене підборіддя.

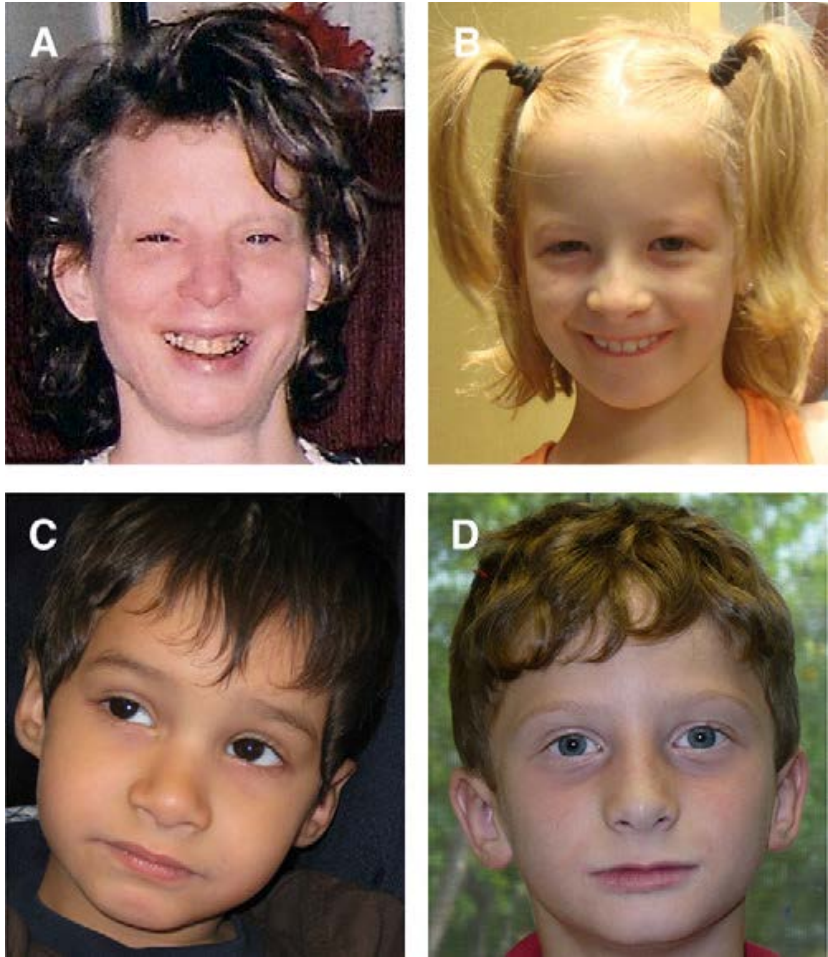


Рис. 120. Типові риси обличчя у різних хворих з PTLS [Zhang F. та співавт., 2010]

Серцево-судинні аномалії зустрічаються у 40 % випадків синдрому. У хворих з PTLS часто діагностуються ДМПП, ДМШП, гіпоплазія лівих відділів серця, аберантна права підключична артерія та рідше двостулковий аортальний клапан.

Найпоширенішими проявами неврологічних і психічних розладів у хворих з PTLS є розумова відсталість середнього або тяжкого ступеня, затримка психомоторного та мовного розвитку, дефіцит соціальної взаємодії, агресивність, тривожність, стереотипна поведінка, замкнутість, ознаки СДУГ, РАС. Соціальна тривожність у хворих зазвичай пов'язана з зухвалою, агресивною та опозиційною поведінкою. При легкому перебігу синдрому виявляються лише когнітивні та поведінкові порушення.

У хворих з PTLS спостерігаються порушення сну, які не супроводжуються зміною циркадного ритму продукції мелатоніну. Часто PTLS супроводжується легким центральним та/або обструктивним апное уві сні.

3.2.2.1.5. Діагностика синдрому Потоцькі-Лупські

3.2.2.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Потоцькі-Лупські

Пренатальна діагностика синдрому мікродуплікації 17p11.2 заснована на використанні СМА при проведенні генетичного аналізу амніотичних клітин та біоптату ворсин хоріона.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Потоцькі-Лупські

1. *Ультразвукова діагностика.* Для PTLS характерні такі ультразвукові ознаки, як: двосудинна пуповина, підвищена товщина NT, ЗВУР, мікрогнатія, ДМПП, гіпоплазія лівого серця та аберантна права підключична артерія.

Інвазивні методи пренатальної діагностики Потоцькі-Лупські

1. *Молекулярно-генетичні методи.* Для ідентифікації мікродуплікації 17p11.2 рекомендується використовувати СМА.

3.2.2.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Потоцькі-Лупські

Lorraine Potocki та співавтори [Potocki L. та співавт., 2017] вважають, що клінічними ознаками, які дозволяють запідозрити хворого на PTLS, є:

1. М'язова гіпотонія на першому році життя.
2. Орофарингеальна дисфагія.
3. Дисморфічні риси обличчя.
4. Розумова відсталість та затримка психомоторного розвитку.
5. Комунікативні розлади з вербальною апраксією та порушеннями інтонації.
6. Порушення дихання уві сні.
7. Особливості РАС (гіперактивність).
8. Вроджена вада серця.
9. Дефіцит гормону росту.

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Основними клінічними ознаками PTLS є: розумова відсталість, особливості черепно-лицьових дисморфій, порушення поведінки та сну, вади серця (ДМПП, ДМШП).

Методи постнатальної діагностики синдрому Потоцькі-Лупські

1. *Молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Для діагностики PTLS рекомендується використовувати СМА, аCGH, MLPA, NGS.

2. *Каріотипування.* При каріотипуванні визначається дуплікація короткого плеча хромосоми 17 (рис. 121). Однак у більшості випадків каріотипування не дозволяє встановити остаточний діагноз PTLS.

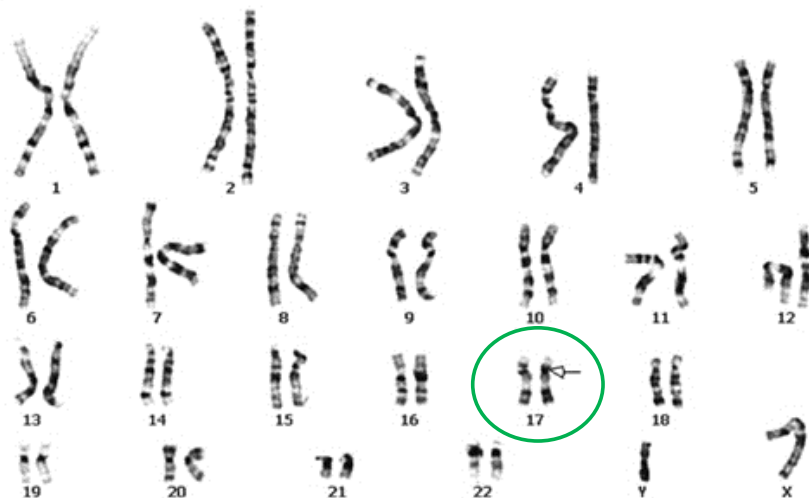


Рис. 121. Каріотип dup(17)(p11.2) у хворого з PTLs [Asadi S., 2020]

3.2.2.1.6. Лікування хворих на синдром Потоцькі-Лупські

Лікування хворих на PTLs посиндромне та симптоматичне.

3.2.2.1.7. Медичні фонди синдрому Потоцькі-Лупські

Фонд допомоги людям із синдромом Потоцькі-Лупські (Potocki-Lupski Syndrome Outreach Foundation; <https://ptlsfoundation.org/>).

Рекомендована література

1. Asadi S. The Role of Mutation Duplication Chromosome 17p11.2, in Potocki-Lupski Syndrome. CMRO 2020, 03 (04), 439–442, DOI: 10.15520/jcmro.v3i04.272.
2. Bissell S, Wilde L, Richards C, Moss J, Oliver C. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison. J Neurodev Disord. 2018 Jan 10;10(1):2. doi: 10.1186/s11689-017-9221-x. PMID: 29329513; PMCID: PMC5795277.

3. Dentici ML, Bergonzini P, Scibelli F, Caciolo C, De Rose P, Cumbo F, et al. 7q11.23 Microduplication Syndrome: Clinical and Neurobehavioral Profiling. *Brain Sci.* 2020 Nov 11;10(11):839. doi: 10.3390/brainsci10110839. PMID: 33187326; PMCID: PMC7697259.
4. Grama A, Sîrbe C, Miclea D, Căinap SS, Huniadi D, Bulata B, et al. Case Report: Potocki-Lupski Syndrome in Five Siblings. *Front Pediatr.* 2021 Nov 8;9:698629. doi: 10.3389/fped.2021.698629. PMID: 34820340; PMCID: PMC8606827.
5. Klein-Tasman BP, Yund BD, Mervis CB. The Behavioral Phenotype of 7q11.23 Duplication Syndrome Includes Risk for Oppositional Behavior and Aggression. *J Dev Behav Pediatr.* 2022 Aug 1;43(6):e390-e398. doi: 10.1097/DBP.0000000000001068. Epub 2022 May 17. PMID: 35580312; PMCID: PMC9329151.
6. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet.* 2007 Apr;80(4):633–49. doi: 10.1086/512864. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17357070; PMCID: PMC1852712.
7. Potocki L, Neira-Fresneda J, Yuan B. Potocki-Lupski Syndrome. 2017 Aug 24. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 28837307.
8. Sanchez-Valle A, Pierpont ME, Potocki L. The severe end of the spectrum: Hypoplastic left heart in Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Feb;155A(2):363–6. doi: 10.1002/ajmg.a.33844. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21271655; PMCID: PMC3092288.
9. Shuib S, Saaid NN, Zakaria Z, Ismail J, Abdul Latiff Z. Duplication 17p11.2 (Potocki-Lupski Syndrome) in a child with developmental delay. *Malays J Pathol.* 2017 Apr;39(1):77–81. PMID: 28413209.
10. Stomnaroska O, Neskovska L. Potocki-Lupski Syndrome Dup17p11.2 in a Girl with Hypotonia and Early Behavioural Disturbances. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2021 Oct 26;42(2):91–94. doi: 10.2478/prilozi-2021-0026. PMID: 34699703.
11. Talantseva OI, Portnova GV, Romanova RS, Martynova DA, Sysoeva OV, Grigorenko EL. Does the Potocki-Lupski Syndrome Convey

- the Autism Spectrum Disorder Phenotype? Case Report and Scoping Review. *J Pers Med.* 2023 Feb 28;13(3):439. doi: 10.3390/jpm13030439. PMID: 36983620; PMCID: PMC10053863.
12. Zhang F, Potocki L, Sampson JB, Liu P, Sanchez-Valle A, Robbins-Furman P, et al. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLs. *Am J Hum Genet.* 2010 Mar 12;86(3):462–70. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.02.001. Epub 2010 Feb 25. PMID: 20188345; PMCID: PMC2833368.

3.2.2.2. СИНДРОМ МІКРОДУПЛІКАЦІЇ 7q11.23

Синдром мікродуплікації 7q11.23 (7q11.23 microduplication syndrome (dup7q11.23 syndrome); ОРНА #96121) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить мікродуплікація сегмента 11.23 довгого плеча хромосоми 7. Перший випадок синдрому dup7q11.23 був представлений у 2005 році генетиком кафедри медичної генетики Канадського університету Альберти Мартіном Дж. Сомервілем (Martin J. Somerville) та колегами. Вони описали хворого з характерними черепно-лицьовими дисморфіями, вираженою затримкою розвитку мовлення та мікродуплікацією 7q11.23.

3.2.2.2.1. Розповсюдженість синдрому dup7q11.23

У людській популяції частота зустрічальності dup7q11.23 коливається від 1:7500 до 1:20000.

3.2.2.2.2. Етіологія синдрому dup7q11.23

Розвиток синдрому обумовлено мікродуплікацією регіону 11.23 довгого плеча хромосоми 7, який включає критичну ділянку WSCR. Розмір мікродуплікації становить 1,5–1,8 Мб.

3.2.2.2.3. Патогенез синдрому dup7q11.23

Дотепер остаточно не ідентифіковані гени, що визначають розвиток та клінічні ознаки синдрому dup7q11.23. Вважають, що в основі синдрому dup7q11.23 лежить надмірна експресія

генів *ABHD11*, *ABHD11-AS1*, *BAZ1B*, *BCL7B*, *BUD23*, *CLDN3*, *CLIP2*, *DNAJC30*, *EIF4H*, *ELN*, *ELN-AS1*, *FKBP6*, *FZD9*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, *GTF2IRD2*, *LAT2*, *LIMK1*, *METTL27*, *MIR590*, *MLXIPL*, *NCF1*, *NSUN5*, *RFC2*, *STX1A*, *TBL2*, *TMEM270*, *TRIM50*, *VPS37D*, які розташовані в критичній області WSCR довгого плеча хромосоми 7. Зокрема, продемонстровано, що дуплікація генів *GTF2I*, *DNAJC30* асоційована з виникненням тривожності та PAC, гена *ELN* – з підвищеним ризиком розвитку дилатації аорти.

3.2.2.2.4. Клінічні прояви синдрому *dup7q11.23*

Синдром *dup7q11.23* характеризується затримкою психомоторного розвитку, мовними порушеннями, черепно-лицьовими дисморфіями та вродженими вадами внутрішніх органів, порушеннями поведінки (табл. 50).

Таблиця 50

Дисморфії, вади розвитку, які асоційовані із синдромом dup7q11.23

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця та судин	Вади сечовивідної системи	Аномалії опорно-рухового апарату
<p>Макроцефалія. Брахіцефалія. Широкий лоб. Глибоко посажені очі. Широкий кінчик носа. Низьке прикріплення колуmeli. Короткий жолобок. Високе піднебіння. Мікрогнатія</p>	<p>Вентрикуломегалія. Гіпоплазія черв'яка мозочка. Збільшення товщини кори головного мозку. Витончення мозолистого тіла та білої речовини. Кісти задньої черепної ямки. Гідроцефалія</p>	<p>ВАП. ДМПП. Стеноз аортального клапана</p>	<p>Гідронефроз. Агенезія нирки</p>	<p>Сколіоз. Гіпермобільність суглобів</p>

На першому році життя характерні труднощі при вигодуванні.

Черепно-лицьові дисморфії хворих із синдромом dup7q11.23 включають: макроцефалію (50 %), брахіцефалію (65 %), високий широкий лоб (20 %), глибоко посажені очі, гіпертелоризм очних яблук, прямі брови, довгі вії (45 %), широкий кінчик носа (77 %), низько опущену колумелу (шкірну перемичку між ніздрями) (78 %), короткий підносний жолобок, яскраво-червоний колір верхньої тонкої губи (81 %), високе піднебіння (44 %), гнатопалатосхіз, мікрогнатію (30 %), діастему (31 %) та відстовбурчені вушні раковини із загнутим завитком (рис. 122, 123).

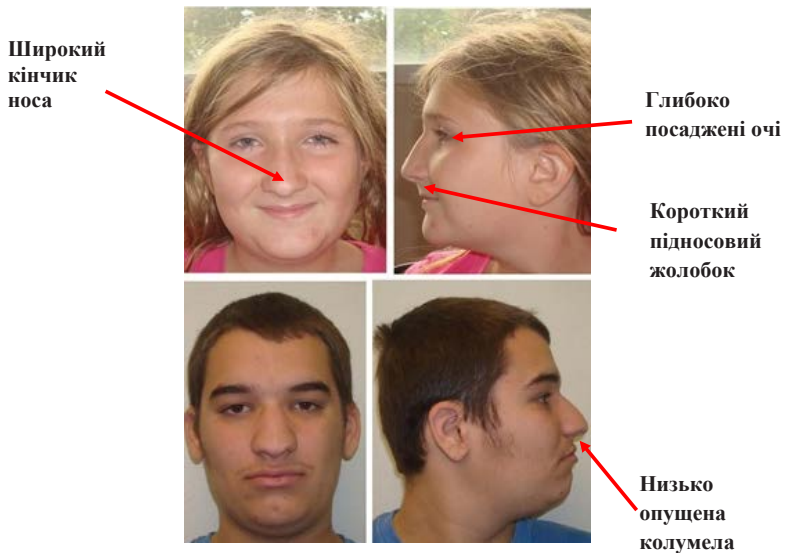


Рис. 122. Типові риси обличчя у хворих із синдромом dup7q11.23 [Mervis CB. та співавт., 2021]



Рис. 123. Будова обличчя у хворих із синдромом $dup7q11.23$ у різні періоди дитинства [Morris CA. та співавт., 2015]

З віком у хворого розвивається асиметрія будови обличчя (84 %).

Макроцефалія, глибоко посажені очі, прямі брови, довгі вії, широкий кінчик носа й низько опущена колумела, асиметрія обличчя надають специфічного вигляду хворим із синдромом $dup7q11.23$.

Приблизно у 30 % хворих зустрічаються вроджені вади розвитку, такі як: гнатопалатосхіз, вроджені вади серця, діафрагмальна кіла, одностороння агенезія нирок, аномалії розвитку хребців, еквінаварусна клишоногість.

Характерними вадами серця у хворих на синдром *dup7q11.23* є ВАП, ДМПП, стеноз аортального клапана. Також у хворих із синдромом *dup7q11.23* досить часто (46 %) розвивається дилатація аорти.

Більше ніж у половини хворих (59 %) із синдромом *dup7q11.23* відзначаються: м'язова гіпотонія та порушення ходи. Хворі справляють враження незграбних дітей, які мають порушення координації моторних навичок (74 %) і підтримки балансу тіла.

У всіх хворих із синдромом *dup7q11.23* відзначається затримка психомоторного, мовного розвитку та когнітивна недостатність. Мовні порушення – патогномонічна ознака осіб з синдромом *dup7q11.23*, які визначаються у 83 % випадків і характеризуються дитячою мовною апраксією та когнітивно-лінгвістичними розладами. Нерозбірливість мови хворі часто намагаються компенсувати невербальними прийомами комунікації (жестами, знаками, малюнками). При синдромі *dup7q11.23* часто трапляються безпричинна тривога або страхи в 60 % випадків (специфічна фобія, соціальний тривожний розлад), СДУГ, РАС (20 %), опозиційні розлади та фізична агресія. У 25 % випадків відзначається високий рівень толерантності до болючих подразників.

У 18 % випадків спостерігаються рецидивні судомні пароксизми.

3.2.2.2.5. Діагностика синдрому *dup7q11.23*

3.2.2.2.5.1. Пренатальна діагностика синдрому *dup7q11.23*

Пренатальна діагностика синдрому *dup7q11.23* може бути проведена молекулярно-генетичними методами.

*Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому *dup7q11.23**

1. *Ультразвукова діагностика.* Ультразвукове дослідження плода не дозволяє діагностувати синдром *dup7q11.23*.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому dup7q11.23

1. *Молекулярно-генетичні методи.* Для ідентифікації dup7q11.23 використовують СМА. Проведення FISH, MLPA рекомендується для тестування родичів пробанда.

3.2.2.2.5.2. Постнатальна діагностика синдрому dup7q11.23

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Основними клінічними ознаками синдрому dup7q11.23 є:

1. Розумова відсталість.
2. Затримка мовного розвитку.
3. М'язова гіпотонія.
4. Специфічна будова обличчя.
5. Вроджена вада серця.
6. Соціальна тривожність.
7. Порушення поведінки.

Методи постнатальної діагностики синдрому dup7q11.23

1. *Молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Як перший метод діагностики синдрому dup7q11.23 рекомендують СМА.

2. *Каріотипування.* Каріотипування не дозволяє встановити остаточний діагноз.

3.2.2.2.6. Лікування хворих на синдром dup7q11.23

Хворим на синдром dup7q11.23 рекомендується посиндромна, симптоматична терапія, когнітивно-поведінкова терапія та соціальна підтримка.

3.2.2.2.7. Медичні фонди синдрому dup7q11.23

Апраксія у дітей (Apraxia Kids; <https://www.apraxia-kids.org/>).
Фонд «Duplication Cares» (Duplication Cares; <https://www.duplicationcares.org/>).

Розуміння рідкісних хромосомних та генних порушень (Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders (United Kingdom); <https://rarechromo.org/>).

Рекомендована література

1. Abbas E, Cox DM, Smith T, Butler MG. The 7q11.23 Microduplication Syndrome: A Clinical Report with Review of Literature. *J Pediatr Genet.* 2016 Sep;5(3):129–40. doi: 10.1055/s-0036-1584361. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27617154; PMCID: PMC4999334.
2. Dentici ML, Bergonzini P, Scibelli F, Caciolo C, De Rose P, Cumbo F, et al. 7q11.23 Microduplication Syndrome: Clinical and Neurobehavioral Profiling. *Brain Sci.* 2020 Nov 11;10(11):839. doi: 10.3390/brainsci10110839. PMID: 33187326; PMCID: PMC7697259.
3. Earhart BA, Williams ME, Zamora I, Randolph LM, Votava-Smith JK, Marcy SN. Phenotype of 7q11.23 duplication: A family clinical series. *Am J Med Genet A.* 2017 Jan;173(1):114–119. doi: 10.1002/ajmg.a.37966. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27615053.
4. Faundes V, Santa María L, Morales P, Curotto B, Parraguez MM. Distal 7q11.23 Duplication, an Emerging Microduplication Syndrome: A Case Report and Further Characterisation. *Mol Syndromol.* 2016 Oct;7(5):287–291. doi: 10.1159/000448698. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27867344; PMCID: PMC5109990.
5. Klein-Tasman BP, Mervis CB. Autism Spectrum Symptomatology Among Children with Duplication 7q11.23 Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2018 Jun;48(6):1982–1994. doi: 10.1007/s10803-017-3439-z. PMID: 29307037; PMCID: PMC6003247.
6. Klein-Tasman BP, Yund BD, Mervis CB. The Behavioral Phenotype of 7q11.23 Duplication Syndrome Includes Risk for Oppositional Behavior and Aggression. *J Dev Behav Pediatr.* 2022 Aug 1;43(6):e390–e398. doi: 10.1097/DBP.0000000000001068. Epub 2022 May 17. PMID: 35580312; PMCID: PMC9329151.
7. Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman SL, Pitts CH, Henderson DR, et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. *Am J Med Genet A.* 2015 Jul;167(7):1436–50. doi: 10.1002/ajmg.a.37071. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900101; PMCID: PMC4545595.

8. Mervis CB, Morris CA, Klein-Tasman BP, Velleman SL, Osborne LR. 7q11.23 Duplication Syndrome. 2015 Nov 25 [updated 2021 Mar 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 26610320.
9. Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, et al. 7q11.23 Duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):2916–35. doi: 10.1002/ajmg.a.37340. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26333794; PMCID: PMC5005957.
10. Osborne LR, Mervis CB. 7q11.23 deletion and duplication. *Curr Opin Genet Dev*. 2021 Jun;68:41–48. doi: 10.1016/j.gde.2021.01.013. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33610060.
11. Parrott A, James J, Goldenberg P, Hinton RB, Miller E, Shikany A, et al. Aortopathy in the 7q11.23 microduplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):363–70. doi: 10.1002/ajmg.a.36859. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25428557.

3.2.2.3. СИНДРОМ ДУПЛІКАЦІЇ 22q11.2

Синдром дуплікації 22q11.2 (22q11.2 duplication syndrome; ОРНА #1727) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить дуплікація сегмента 11.2 довгого плеча хромосоми 22. Перший хворий з мікродуплікацією 22q1.2 був описаний американською цитогенетикинею Лізою Едельманн (Lisa Edelman) та колегами у 1999 році.

3.2.2.3.1. Розповсюдженість синдрому дуплікації 22q11.2

Серед людської популяції частота зустрічальності синдрому дуплікації 22q11.2 становить 3 випадки на 10 000 населення. Однак справжній рівень поширеності синдрому дуплікації 22q11.2 через складність діагностики у носіїв з нормальним фенотипом, ймовірно, набагато вищий. Синдром дуплікації 22q11.2 серед людей із розумовою відсталістю зустрічається з частотою 1 на 700 випадків. На сьогодні опубліковано описи приблизно 350 випадків синдрому дуплікації 22q11.2.

3.2.2.3.2. Етіологія синдрому дуплікації 22q11.2

Розвиток синдрому обумовлено дуплікацією регіону 11.2 довгого плеча хромосоми 22. Геномна перебудова *de novo* сегмента q11.2 хромосоми 22 опосередкована NAHR між фрагментами, фланкованими LCR22A і LCR22H. Дуплікація 22q11.2 визначається як тандемна проксимальна дуплікація розміром 1,5 або 3 Mb. Мікроделеції 22q11.2 є делеціями *de novo*, але можуть бути успадковані від батьків невстановленим типом успадкування.

3.2.2.3.3. Патогенез синдрому дуплікації 22q11.2

Патогенез синдрому дуплікації 22q11.2 залишається мало вивченим процесом. Основним геном-кандидатом, який викликає фенотип синдрому дуплікації 22q11.2, вважають ген *TBX1*. Показано, що фенотип трансгенних мишей з надекспресією гена *Tbx1* подібний до клінічних проявів дуплікації 22q11.2 у хворих людей.

Дослідження, проведені на мишачих моделях, дозволили встановити, що надмірна експресія генів, локалізованих на сегменті 22q11.2, таких як: *Arvcf*, *Comt*, *Dgcr8*, *Gp1bβ*, *Igll1*, *Prodh*, *Sept5*, *Tbx1*, *Txnrd2*, *Wdr14* – істотно впливає на активність функціонування механізмів пам'яті та сенсомоторного контролю. Вважають, що гени цієї групи асоційовані з розумовим розвитком, соціальною комунікацією та девіаціями поведінки.

Нині існують незаперечні докази, що надекспресія генів *Tbx1* або *Comt* в нейрональних клітинах-попередниках гіпокампа перешкоджає розвитку оперативної пам'яті.

Формування дефектів когнітивної сфери у хворих на дуплікацію 22q11.2 також пов'язано з надекспресією генів протеїну сімейства дельта-катеніну ARVCF (ARVCF delta catenin family member – ARVCF), катехол-О-метилтрансферази (catechol-O-methyltransferase – COMT), тіоредоксінредуктази 2 (thioredoxin reductase 2 – TXNRD2). Продемонстровано, що надекспресія фрагмента, розташованого між малокопійними повторами

LCR22A та LCR22B сегмента 22q11.2 та містить гени *Arvcf*, *Comt*, *Txnrd2*, трансгенних мишей з бактеріальною штучною хромосомою супроводжується, з одного боку, підвищенням рівня навчання, але з іншого – зменшенням тривалості робочої пам'яті.

Ймовірно, порушення поведінки, асоційовані з дуплікацією 22q11.2, обумовлені надмірною експресією генів, таких як: гени септину 5 (septin 5 – SEPT5); субодиниці β тромбоцитарного глікопротеїну Ib (glycoprotein Ib platelet subunit beta – GP1B β); фактору транскрипції T-бокс (T-box transcription factor 1 – TBX1); протеїну, подібного до субодиниці β 1 G білка (G protein subunit beta 1 like – WDR14); проліндегідрогенази 1 (proline dehydrogenase 1 – PRODH) та поліпептиду 1, подібного до імуноглобуліну лямбда (immunoglobulin lambda like polypeptide 1 – IGLL1). Показано, що надекспресія фрагмента, розташованого між LCR22A і LCR22D сегмента 22q11.2, що містить гени *Sept5*, *Gp1b β* , *Tbx1*, *Wdr14*, у трансгенних мишей супроводжується порушенням поведінки гніздування.

Надекспресія людських генів *PRODH* та *VPREB2* у трансгенних мишей ВАС асоційована з аутистичними сенсомоторними реакціями.

Враховуючи, що основною функцією протеїну TBX1 є підтримання нормального балансу експресії ключових генів, що беруть участь у розвитку серця, аорти та легеневого стовбура, вважають, що підвищена експресія гена *TBX1* зумовлює формування конотрункальних вад серця. Продемонстровано, що у трансгенних мишей з гіперекспресією гена *Tbx1* відзначається більш висока частота тетради Фалло з атрезією легеневої артерії, правосторонньої дуги аорти і перерваної дуги аорти, ніж у мишей дикого типу.

3.2.2.3.4. Клінічні прояви синдрому дуплікації 22q11.2

Синдром дуплікації 22q11.2 характеризується надзвичайною варіабельністю фенотипових проявів: від незначних проблем при навчанні до вираженої розумової відсталості у поєднанні із

затримкою фізичного розвитку, гіпотонією м'язів, множинними дефектами і вадами розвитку внутрішніх органів. Найчастішими проявами синдрому дуплікації 22q11.2 є розумова відсталість, нездатність до навчання (97 %), порушення поведінки, затримка розвитку довжини тіла (63 %) та м'язова гіпотонія в періоді раннього дитинства (43 %).

Черепно-лицьові дисморфії представлені мікроцефалією, помірно вираженим монголоїдним розрізом очних щілин (41 %), епікантом (32 %), гіпертелоризмом очних яблук (70 %), широким плоским носом (53 %), мікрогнатією (52 %), гнатопалатосхізом (38 %), прогнатизмом (25 %), диспластичними вушними раковинами (45 %), рис. 124.

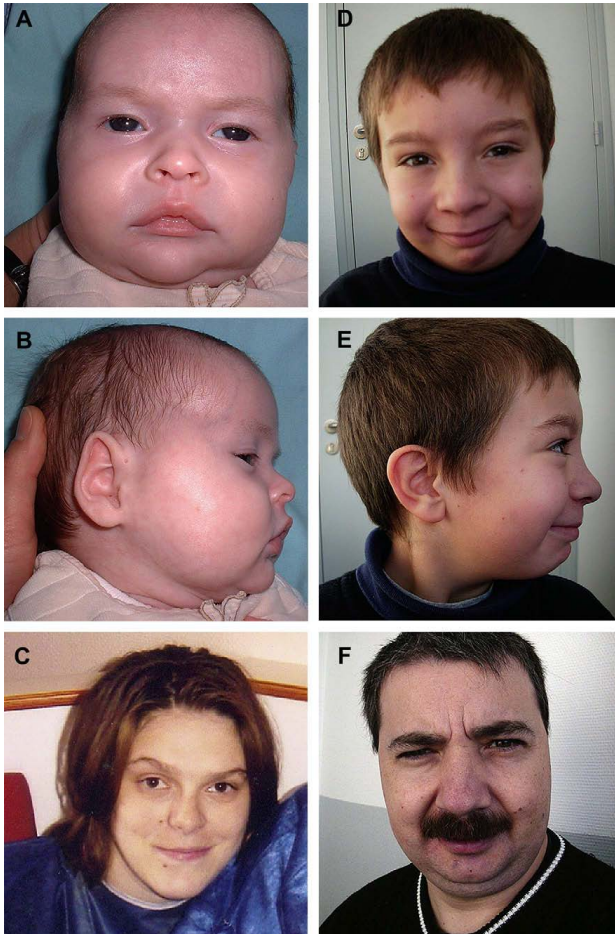


Рис. 124. Характерні особливості будови обличчя у хворих на синдром дуплікації 22q11.2 [Portnoi MF. та співавт., 2009]

Примітка: А, В – анфас та профіль хворого 1; С – мати хворого 1; D, Е – анфас та профіль хворого 2; F – батько хворого 2.

У хворих із синдромом дуплікації 22q11.2 у 22 % випадків діагностуються вади серця, у 48 % – реєструються аномалії кистей та нижніх кінцівок.

У структурі серцевих аномалій розвитку переважають конотрункальні вади серця: транспозиція магістральних судин, подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка, загальний артеріальний стовбур.

Також у хворих з синдромом дуплікації 22q11.2 зустрічаються порушення зору, слуху та уrogenітальні аномалії (24 %).

Для хворих на синдром дуплікації 22q11.2 характерна недостатність продукції антитіл, що призводить до частого виникнення інфекцій респіраторного тракту.

Майже у всіх хворих з дуплікацією 22q11.2 спостерігаються затримка мовного розвитку, когнітивні порушення та розлади поведінки. Частота зустрічальності РАС і СДУГ коливається від 14 до 44 %. У дітей із синдромом дуплікації 22q11.2 спостерігається виражений соціально-комунікативний дефіцит. Для хворих із синдромом дуплікації 22q11.2 характерні розлади рухової активності: порушення загальної моторики відзначаються у 15 %, дрібної моторики – у 38 %, а комбіновані порушення великої та дрібної моторики – у 46 % випадків.

3.2.2.3.5. Діагностика синдрому дуплікації 22q11.2

3.2.2.3.5.1. Пренатальна діагностика синдрому дуплікації 22q11.2

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому дуплікації 22q11.2

1. *Ультразвукова діагностика.* Збільшення значення товщини NT, конотрункальні вади серця в поєднанні з нирковими та скелетними аномаліями розвитку у плода можуть свідчити про дуплікацію 22q11.2.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому дуплікації 22q11.2:

1. *Молекулярно-генетичні методи.* Пренатальна діагностика синдрому дуплікації 22q11.2 проводиться за допомогою СМА.

3.2.2.3.5.2. *Постнатальна діагностика синдрому дуплікації 22q11.2*

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. У більшості випадків синдрому дуплікації 22q11.2 фенотипові прояви хвороби не дозволяють запідозрити наявність дуплікації сегмента 11.2 довгого плеча хромосоми 22. Розумова відсталість у поєднанні з м'язовою гіпотонією в період раннього дитинства може бути показанням для виключення синдрому дуплікації 22q11.2.

Методи постнатальної діагностики синдрому дуплікації 22q11.2

1. *Молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* Для діагностики синдрому дуплікації 22q11.2 рекомендують використовувати СМА.

2. *Каріотипування.* Ідентифікація дуплікації 22q11.2 лежить за межами можливостей каріотипування.

3.2.2.3.6. Лікування хворих на синдром дуплікації 22q11.2

Лікування хворих на синдром дуплікації 22q11.2 посиндромне та симптоматичне.

3.2.2.3.7. Медичні фонди синдрому дуплікації 22q11.2

Центр хромосоми 22 (Chromosome 22 Central; www.c22c.org).

Програма допомоги при хромосомних захворюваннях (Chromosome Disorder Outreach (CDO); <https://chromodisorder.org/>).

База даних хромосомного дисбалансу і фенотипу у людей з використанням ресурсів Ensembl DECIPHER (DECIPHER (Database of Chromosome Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources); <https://www.deciphergenomics.org/>).

Рекомендована література

1. Bartik LE, Hughes SS, Tracy M, Feldt MM, Zhang L, Arganbright J, et al. 22q11.2 duplications: Expanding the clinical presentation. *Am J Med Genet A*. 2022 Mar;188(3):779–787. doi: 10.1002/ajmg.a.62577. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845825.
2. Bhattarai D, McGinn DE, Crowley TB, Giunta V, Gaiser K, Zackai EH, et al. Immunologic, Molecular, and Clinical Profile of Patients with Chromosome 22q11.2 Duplications. *J Clin Immunol*. 2023 May;43(4):794–807. doi: 10.1007/s10875-023-01443-5. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36735193.
3. Dupont C, Grati FR, Choy KW, Jaillard S, Toutain J, Maurin ML, et al. Prenatal diagnosis of 24 cases of microduplication 22q11.2: an investigation of phenotype-genotype correlations. *Prenat Diagn*. 2015 Jan;35(1):35–43. doi: 10.1002/pd.4478. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25118001.
4. Firth HV. 22q11.2 Duplication – RETIRED CHAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY. 2009 Feb 17 [updated 2013 Nov 21]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301749.
5. Portnoi MF. Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009 Mar-Jun;52(2–3):88–93. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.02.008. Epub 2009 Feb 28. PMID: 19254783.
6. Van Campenhout S, Devriendt K, Breckpot J, Frijns JP, Peeters H, Van Buggenhout G, et al. Microduplication 22q11.2: a description of the clinical, developmental and behavioral characteristics during childhood. *Genet Couns*. 2012;23(2):135–48. PMID: 22876571.
7. Verbesselt J, Solot CB, Van Den Heuvel E, Crowley TB, Giunta V, Breckpot J, et al. Language Profiles of School-Aged Children with 22q11.2 Copy Number Variants. *Genes (Basel)*. 2023 Mar 9;14(3):679. doi: 10.3390/genes14030679. PMID: 36980951; PMCID: PMC10048271.
8. Verbesselt J, Van Den Heuvel E, Breckpot J, Zink I, Swillen A. Parent-Reported Social-Communicative Skills of Children with 22q11.2 Copy Number Variants and Siblings. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 6;13(10):1801. doi: 10.3390/genes13101801. PMID: 36292686; PMCID: PMC9602386.

9. Wentzel C, Fernström M, Ohrner Y, Annerén G, Thuresson AC. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet.* 2008 Nov-Dec;51(6):501–10. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.07.005. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18707033.
10. Yu A, Turbiville D, Xu F, Ray JW, Britt AD, Lupo PJ, et al. Genotypic and phenotypic variability of 22q11.2 microduplications: An institutional experience. *Am J Med Genet A.* 2019 Nov;179(11):2178–2189. doi: 10.1002/ajmg.a.61345. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31479204.
11. Zamariolli M, Auwerx C, Sadler MC, van der Graaf A, Lepik K, Schoeler T, et al. The impact of 22q11.2 copy-number variants on human traits in the general population. *Am J Hum Genet.* 2023 Feb 2;110(2):300–313. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.01.005. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36706759; PMCID: PMC9943723.
12. Lo-Castro A, Galasso C, Cerminara C, El-Malhany N, Benedetti S, Nardone AM, et al. Association of syndromic mental retardation and autism with 22q11.2 duplication. *Neuropediatrics.* 2009 Jun;40(3):137–40. doi: 10.1055/s-0029-1237724. Epub 2009 Dec 17. PMID: 20020400.

3.2.3. СИНДРОМИ, ОБУМОВЛЕНІ НАЯВНІСТЮ ІЗОХРОМОСОМИ

Найбільш вивченими синдромами, які обумовлені наявністю ізохромосоми, є синдроми Паллістера-Кілліана та ізохромосоми 18р, які пов'язані з ізохромосомами 12р і 18р відповідно.

3.2.3.1. СИНДРОМ ПАЛЛІСТЕРА-КІЛЛІАНА

Синдром Паллістера-Кілліана (Pallister-Killian syndrome (PKS); tetrasomy 12p; ORPHA #884) – це хромосомне захворювання, в основі якого лежить 12p-тетрасомія. Вперше синдром був описаний американським генетиком Філіпом Д. Паллістером (Philip D. Pallister) та колегами у 1977 році у дорослих, а потім австрійськими антропологами-генетиками Вольфгангом Кілліаном (Wolfgang Killian) та Марією Тешлер-Нікола (Maria Teschler-Nicola) у 1981 році у дітей.

3.2.3.1.1. Розповсюдженість синдрому Паллістера-Кілліана

Розповсюдженість PKS становить 1:20000. Вважають, що через складність діагностики значення рівня поширеності PKS нижче, ніж значення існуючого рівня насправді.

3.2.3.1.2. Етіологія синдрому Паллістера-Кілліана

Розвиток синдрому обумовлений ізохромосомою 12 або тетрасомією короткого плеча хромосоми 12 (12p-тетрасомією). Найчастіше ізохромосома і(12p) успадковується від матері. Основним механізмом виникнення ізохромосоми і(12p) є поєднання неповного поділу центромер і нерозходження при мейозі, що призводить до виникнення додаткової хромосоми 12, яка складається з двох коротких плечей.

Синдром Паллістера-Кілліана характеризується тканин-носпецифічним мозаїцизмом – частота виявлення тетрасомії 12p у лімфоцитах становить 0–2 %, у фібробластах та ворсинах хоріона – 50–100 %, амніоцитах та клітинах кісткового мозку – 100 %. Відносний вміст тетрасомних клітин не асоційовано з тяжкістю синдрому, зі ступенем розумової відсталості та тривалістю життя хворого.

3.2.3.1.3. Патогенез синдрому Паллістера-Кілліана

Критичною областю, яка визначає фенотип хворих, вважають сегмент 13.31 короткого плеча хромосоми 12.

Зі 100 генів, локалізованих у критичній ділянці 13.31 короткого плеча хромосоми 12, при PKS відзначається надекспресія генів *CLEC2B*, *NCAPD2* та лектинового псевдогена *LOC374443*. Лектин 2 С-типу (C-type lectin domain family 2 member B – *CLEC2B*) бере участь у фолдуванні протеїнів, трансмісії міжклітинних сигналів, перетворенні глікопротеїнів. Протеїн *CLEC2B* бере участь у розподілі кровоносних та лімфатичних судин під час ембріонального розвитку. Субодиниця D2 комплексу конденсину I (non-SMC condensin I complex subunit D2 – *NCAPD2*) регулює

експресію численних генів, і надекспресія її гена через наявність ізохромосоми 12р може призвести до глобальної аномалії експресії генів у хворих на PKS.

Потенційними генами-кандидатами PKS вважають *ING4*, *CHD4* і *MAGP2*, які регулюють активність транскрипції генів та беруть участь у ремоделюванні хроматину.

Протеїн інгібітора росту 4 (inhibitor of growth family member 4 – *ING4*) бере участь у репарації ДНК, ремоделюванні хроматину та регуляції росту клітин. Протеїн 4, що зв'язує хромодоменну ДНК хеліказу (chromodomain helicase DNA binding protein 4 – *CHD4*), бере участь у зв'язуванні гістонів та мобілізації нуклеосом. Він є основним компонентом комплексу ремоделювання нуклеосом та деацетилази (nucleosome remodeling and deacetylase – *NuRD*), який опосередковує репресію транскрипції. Надмірна експресія *ING4*, *CHD4* супроводжується зміною процесу ремоделювання хроматину, що зумовлює глобальні флуктуації експресії генів.

Асоційований з мікрофібрилами протеїн 5 (microfibril associated protein 5 – *MAGP2*) є білок позаклітинного матриксу, який взаємодіє з мережами мікрофібрил і еластину та опосередковує клітинну адгезію. Надмірна експресія гена асоційованого з мікрофібрилами протеїну 5 (microfibril associated protein 5 – *MAGP2*) пригнічує транскрипційну активність активного промотору *Hes1*, чутливого до *Notch*, тим самим сприяючи збільшенню щільності стінок судин.

Ізохромосома 12 призводить до глобальної зміни експресії генів, включаючи гени некодуючих РНК. У хворих з PKS диференційно експресовані 354 гени, з яких 180 генів відрізняються підвищеною активністю експресії, а 174 гени – зниженою (більш ніж у 1,5 раза) активністю експресії. Зміна активності експресії більшою мірою властива генам, які не локалізуються на хромосомі 12р. Більшість диференційно експресованих генів є гомеобоксними генами та генами факторів транскрипції, які відіграють визначальну роль у розвитку органів та систем організму.

Одним із найбільш високо активованих генів інших аутосом у хворих з PKS є ген протеїну 2, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin like growth factor binding protein 2 – IGFBP2), розташований на хромосомі 2. Вважають, що надекспресія гена *IGFBP2* може бути пов'язана з постнатальною затримкою розвитку довжини тіла.

Гени з найбільш інгібованою транскрипцією у хворих з PKS представлені: геном протеїну 2 сімейства FOG, який містить домен цинкового пальця (zinc finger protein, FOG family member 2 – ZFPM2), розташованим на сегменті 23 довгого плеча хромосоми 8; та геном фактору транскрипції 9 SRY-box (SRY-box transcription factor 9 – SOX9), локалізованим на хромосомі 11.

Гаплонедостатність гена *ZFPM2* асоційована з виникненням вродженої діафрагмальної кири, вроджених вад серця; а гаплонедостатність гена *SOX9*, ймовірно, асоційована з мікрогнатією, гнатопалатосхізом та різомелічним укороченням кінцівок.

3.2.3.1.4. Клінічні прояви синдрому Паллістера-Кілліана

Синдром Паллістера-Кілліана характеризується розумовою відсталістю, специфічним зовнішнім виглядом у поєднанні з вродженою вадою серця, аномаліями розвитку кистей та стоп.

Класичною перинатальною ознакою PKS є багатоводдя при вагітності матері. Для PKS характерна патогномічно діагностично протилежна спрямованість пренатального та постнатального порушення розвитку довжини тіла: у пренатальний період спостерігається прискорення фізичного розвитку, що призводить до розвитку макросомії при народженні, а у постнатальний період життя відзначається затримка розвитку довжини тіла та схильність до ожиріння.

З перших днів життя у хворих з PKS відзначається виражена м'язова гіпотонія, яка супроводжується труднощами при вигодовуванні.

Характерними особливостями будови обличчя хворих з PKS є лобові горби, висока лобова лінія росту волосся, алопеція

скронево-лобової ділянки (95 %), рідкі брови та вії, гіпертелоризм очних яблук, повні щоки, маленький, короткий та плоский ніс (95 %), вивернуті вперед ніздрі, довгий підносний жолобок (71 %), великий рот з опущеними куточками, тонка верхня губа з виразною дугою купідону (губа «Паллістер») відмічається у 57 % випадків, мікрогнатія і низько посаджені, повернені назад диспластичні вушні раковини (рис. 125).



Рис. 125. Специфічність профілю обличчя хворого з PKS
[Izumi K, Krantz ID., 2014]

З віком риси обличчя грубіють, брови стають густими, зменшується явище облісіння лобно-скроневої ділянок: на ділянках алопеції з'являється рідке волосся, яке виростає до декількох сантиметрів і має незвичайну жорсткість. Поступово розвивається макроглюсія, збільшуються губи, мікрогнатія трансформується у прогнатію (рис. 126).

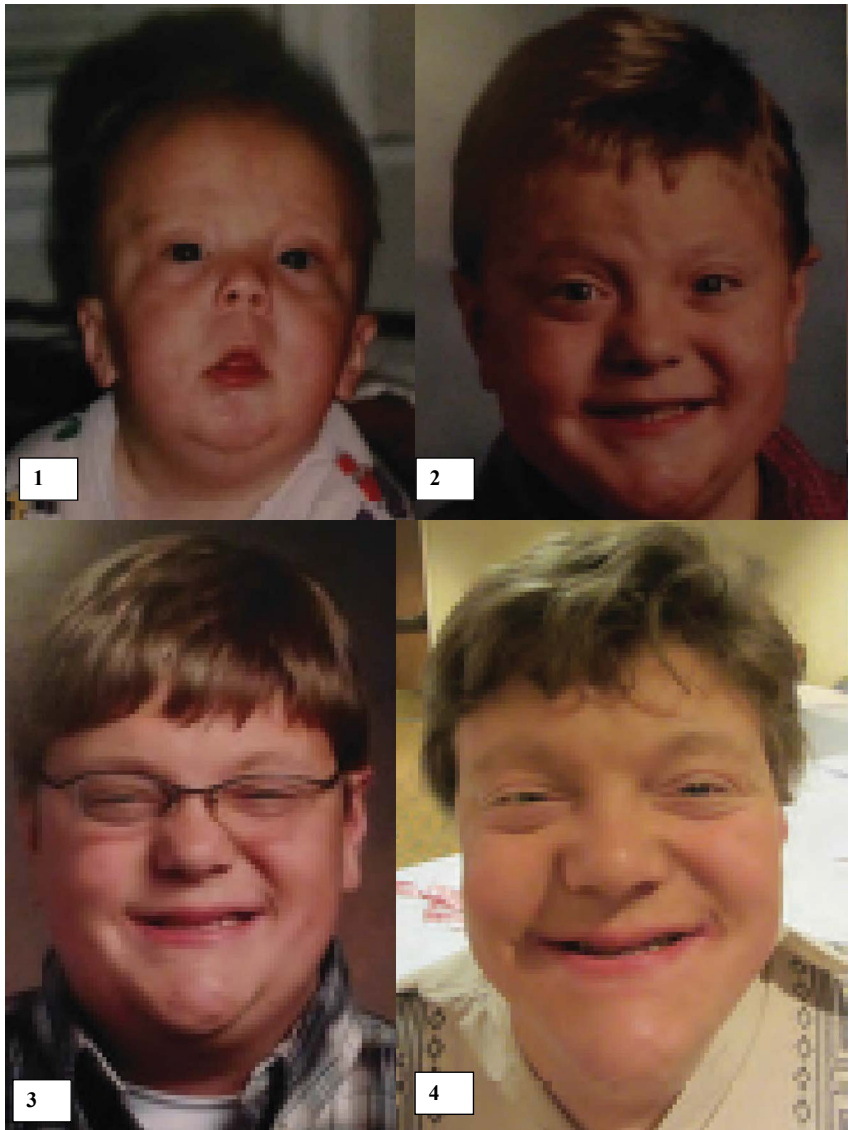


Рис. 126. Вікові зміни рис обличчя хворого на РКС [Izumi K, Krantz ID., 2014]

Примітка: вік хворого: 1–9 місяців, 2–5 років, 3–15 років, 4–18 років.

Також у хворих на PKS спостерігаються макроглюсія, гіперплазія пародонту, затримка прорізування зубів, наявність подвійних зубів.

Додаткові соски, плямиста депігментація шкіри (рис. 127), дисгідроз шкіри – часті ознаки PKS.



Рис. 127. Плямиста депігментація шкіри у хворого з PKS [Kaur M. та співавт., 2014]

Симптоматичними для PKS є широкі долоні, поперечна складка на долонях, брахідактилія, клинодактилія мізинця (рис. 128).



Рис. 128. Брахідактилія та клинодактилія мізинця стопи у хворих з PKS [Kaur M. та співавт., 2014]

Іноді у хворих на PKS спостерігається пропорційне або різомелічне скорочення кінцівок, збільшення м'яких тканин кінцівок.

Також високо асоційованими вадами розвитку з PKS вважають ураження органів зору (87 %) і слуху (77 %), додаткові соски, вроджені вади серця, травного тракту, вроджену діафрагмальну килу.

Приблизно в 40 % випадків у хворих на PKS спостерігаються вроджені вади серця. Найчастіше зустрічаються ДМПП, ДМШП, дещо рідше ВАП, тетрада Фалло, двостулковий аортальний клапан та дилатація аорти.

Аномалії та вади розвитку травного тракту спостерігаються у 52 % випадків PKS. Для PKS характерна мальротация кишківника.

Вади нирок, статевих органів зустрічаються досить рідко.

У постнеонатальному періоді у 70 % дітей з PKS виникають пароксизми міоклонічних, генералізованих тоніко-клонічних судом. Дуже часто (77,3 %) визначається рецептивне або кондуктивне порушення слуху та різні порушення зору.

У більшості хворих на PKS спостерігається глибока розумова відсталість, виражена затримка психомоторного розвитку, важкі адаптивні порушення. Більшість хворих на PKS не здатна ні ходити, ні говорити. Тільки у 25 % хворих на PKS діагностують легку або помірну розумову відсталість. У хворих цієї групи, особливо у дітей молодшого віку, спостерігаються порушення поведінки, такі як повторювана та аутоагресивна поведінка. Стереотипна та аутоагресивна поведінка зазвичай асоційована з порушеннями сну. У хворих на PKS діагностують аномалії шлуночків головного мозку (83 %), мозолистого тіла (25 %) та церебральну атрофію (29 %).

3.2.3.1.5. Діагностика синдрому Паллістера-Кілліана

3.2.3.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Паллістера-Кілліана

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Паллістера-Кілліана

1. *Ультразвукова діагностика.* Характерними ультразвуковими проявами PKS у плода вважають: потовщення NT, збільшення преназальної товщини, гіпоплазію кісток носа, діафрагмальну килу, різомелічне вкорочення кінцівок, вентрикуломегалію та аномалії серця. Багатоводдя, діафрагмальна кила та різомелічне скорочення кінцівок – найбільш значущі ультразвукові діагностичні ознаки PKS у плода.

Інвазивні методи пренатальної діагностики Паллістера-Кілліана

1. *Цитогенетичні та молекулярно-генетичні методи.* Пренатальна діагностика PKS проводиться за допомогою класичного цитогенетичного дослідження та FISH – аналізу амніоцитів і клітин хоріона. Вважають, що інтерфазний FISH – аналіз є найефективнішим методом, що дозволяє уточнити співвідношення клітинних ліній.

3.2.3.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Паллістера-Кілліана

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Мінімальним діагностичним клінічним проявом PKS вважають: розумову відсталість у поєднанні з м'язовою гіпотонією в періоді раннього дитинства та в осіб зі специфічними черепно-лицьовими дисморфіями.

Методи постнатальної діагностики синдрому Паллістера-Кілліана

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* При діагностиці PKS рекомендують використовувати класичний цитогенетичний метод та aCGH, який є високочутливим методом виявлення мозаїцизму ізохромосоми 12р.

2. *Каріотипування.* Класичний цитогенетичний метод дослідження дозволяє встановити діагноз PKS на підставі виявлення додаткової ізохромосоми і(12р) і рідше дуплікації 12р, викликаній незбалансованою транслокацією.

3. *Каріотип.* Каріотип хворого на PKS наведений на рис. 129.



Рис. 129. Каріотип 47, XY,+i(12p); ish12pter(telpterx4)(40 %)/
46, XY(60 %) хворого на PKS [Arghir A. та співавт., 2021]

3.2.3.1.6. Лікування хворих на синдром Паллістера-Кілліана

Лікування хворих на PKS посиндромне та симптоматичне.

3.2.3.1.7. Медичні фонди синдрому Паллістера-Кілліана

Національна організація рідкісних захворювань (National Organization for Rare Disorders – NORD; <https://rarediseases.org/rare-diseases/pallister-killian-mosaic-syndrome/>).

Рекомендована література

1. Arghir A, Popescu R, Resmerita I, Budisteanu M, Butnariu LI, Gorduză EV, et al. Pallister-Killian Syndrome versus Trisomy 12p-A Clinical Study of 5 New Cases and a Literature Review. *Genes (Basel)*. 2021

- May 26;12(6):811. doi: 10.3390/genes12060811. PMID: 34073526; PMCID: PMC8226674.
2. Barkovich EJ, Lateef TM, Whitehead MT. Neuroimaging findings in Pallister-Killian syndrome. *Neuroradiol J*. 2018 Aug;31(4):403–411. doi: 10.1177/1971400917744798. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29260614; PMCID: PMC6111437.
 3. Blyth M, Maloney V, Beal S, Collinson M, Huang S, Crolla J, et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. *J Med Genet*. 2015 Jul;52(7):454–64. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102877. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25888713.
 4. Fetta A, Di Pisa V, Ruscelli M, Soliani L, Sperti G, Ubertiello S, et al. Sleep in Children With Pallister Killian Syndrome: A Prospective Clinical and Videopolysomnographic Study. *Front Neurol*. 2021 Dec 16;12:796828. doi: 10.3389/fneur.2021.796828. PMID: 34975740; PMCID: PMC8716439.
 5. Fetta A, Soliani L, Trevisan A, Pugliano R, Ricci E, Di Pisa V, et al. Cognitive, Behavioral, and Sensory Profile of Pallister-Killian Syndrome: A Prospective Study of 22 Individuals. *Genes (Basel)*. 2022 Feb 16;13(2):356. doi: 10.3390/genes13020356. PMID: 35205401; PMCID: PMC8872298.
 6. Izumi K, Krantz ID. Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Dec;166C(4):406–13. doi: 10.1002/ajmg.c.31423. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25425112.
 7. Karaman B, Kayserili H, Ghanbari A, Uyguner ZO, Toksoy G, Altunoglu U, et al. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol Cytogenet*. 2018 Aug 17;11:45. doi: 10.1186/s13039-018-0395-z. PMID: 30140312; PMCID: PMC6098576.
 8. Kaur M, Izumi K, Wilkens AB, Chatfield KC, Spinner NB, Conlin LK, et al. Genome-wide expression analysis in fibroblast cell lines from probands with Pallister Killian syndrome. *PLoS One*. 2014 Oct 16;9(10):e108853. doi: 10.1371/journal.pone.0108853. PMID: 25329894; PMCID: PMC4199614.
 9. Poulton C, Baynam G, Yates C, Alinejad-Rokny H, Williams S, Wright H, et al. A review of structural brain abnormalities in Pallister-Killian syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Jan;6(1):92–98.

- doi: 10.1002/mgg3.351. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29222831; PMCID: PMC5823685.
10. Srinivasan A, Wright D. Pallister-Killian syndrome. Am J Case Rep. 2014 May 7;15:194–8. doi: 10.12659/AJCR.890614. PMID: 24826207; PMCID: PMC4018245.
 11. Thakur S, Gupta R, Tiwari B, Singh N, Saxena KK. Pallister-Killian syndrome: Review of fetal phenotype. Clin Genet. 2019 Jan;95(1):79–84. doi: 10.1111/cge.13381. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29790157.
 12. Wu X, Xie X, Su L, Lin N, Liang B, Guo N, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome and literature review. J Cell Mol Med. 2021 Sep;25(18):8929–8935. doi: 10.1111/jcmm.16853. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34405543; PMCID: PMC8435413.

3.2.4. СИНДРОМ, ОБУМОВЛЕНИЙ ТРАНСЛОКАЦІЄЮ

Єдиним відомим синдромом у людини, який обумовлений неробертсонівською конституційною транслокацією t(11;22) та формуванням sSMC, є синдром Емануель.

3.2.4.1. СИНДРОМ ЕМАНУЕЛЬ

Синдром Емануель (Emanuel syndrome (ES); ORPHA #96170) – хромосомне захворювання, в основі якого лежить наявність позаштатної похідної 22 хромосоми. Вперше синдром був описаний у 1980 році американськими генетиками Беверлі С. Емануель (Beverly S. Emanuel) та Елейн Х. Закаї (Elaine H. Zackai).

3.2.4.1.1. Розповсюдженість синдрому Емануель

Розповсюдженість синдрому Емануель становить 1 випадок на 110000 осіб. У літературі описано понад 100 випадків синдрому Емануель.

3.2.4.1.2. Етіологія синдрому Емануель

Причиною ES є збалансована транслокація між хромосомами 11 і 22 – t(11;22)(q23; q11.2). Приблизно в 99 % випадків додаткова похідна хромосоми 22 виникає під час мейотичної

сегрегації одного з батьків, що є носієм $t(11;22)$, яка не супроводжується фенотиповими ознаками захворювання. Збалансовані носії $t(11;22)$ чоловічої та жіночої статі несуть 0,7 та 3,7 % ризику народження дітей із позаштатною $der(22)$ відповідно.

3.2.4.1.3. Патогенез синдрому Емануель

Патогенез ES залишається не дослідженим процесом. Вважають, що клінічні особливості ES обумовлені дуплікацією $22q10-22q11$ та дуплікацією $11q23-qter$ на позаштатній $der(22)$.

3.2.4.1.4. Клінічні прояви синдрому Емануель

Синдром Емануель характеризується розумовою відсталістю, специфічним зовнішнім виглядом у поєднанні з вродженими вадами серця та нирок (табл. 51).

Таблиця 51

Дисморфії, вади розвитку, які асоційовані із синдромом Емануель

Черепно-лицьові дисморфії	Вади центральної нервової системи	Вади серця та судин	Вади травного тракту та діафрагми	Вади сечовидної системи	Аномалії опорно-рухового апарату
Мікробрахіцефалія. Виступаючий лоб. Епікант. Косі очні щілини. Широка та плоска спинка носа. Подовжений підносний жолобок. Аномальні вухні раковини, преаурикулярні ямки та/або мітки	Мікроцефалія. Мальформация Денді-Уокера. Гіполлазія мозолистого тіла. Вентрикуломегалія	ДМПП. ДМШП. Тетрада Фалло. ВАП	Діафрагмальна кила. Атрезія ануса. Атрезія жовчовивідних ходів	Агенезія нирок. Гілоплазія нирок. Мікропеніс. Крипторхізм	Арахнодактилія. Синдактилія пальців стопи. Гіпермобільність суглобів. Відставання кісткового віку

Майже в усіх хворих із ES визначаються виражена м'язова гіпотонія та труднощі при вигодовуванні на першому році життя.

Типовими рисами обличчя хворих з ES є мікроцефалія, виступаючий лоб, навислі повіки, глибоко посаджені очі, похилі донизу очні щілини, гнатопалатосхіз (54 %), високе піднебіння, довгий підносовий жолобок, роздвоєний язичок, мікроретрогнатія (60 %) та аномалії вушних раковин. Дисформія вушних раковин варіює від преаурикулярної ямки або горбка до мікротії. Найбільш патогномонічною для ES аномалією вушних раковин вважають преаурикулярну ямку, яка спостерігається у 76 % хворих (рис. 130).

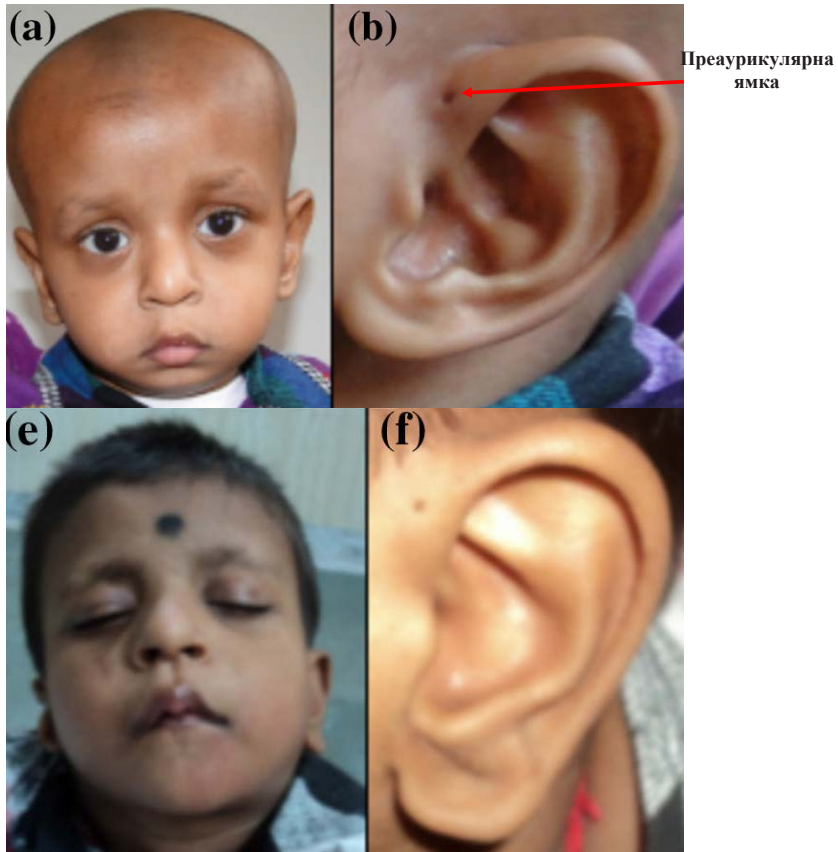


Рис. 130. Типові риси обличчя та особливості будови вушних раковин у хворих на ES [Saxena D. та співавт., 2018]

Приглухуватість – фактично стала ознака ES, вона визначається в 72 % випадків.

Вроджені вади серця виявляються в 60 % випадків ES, переважно вони представлені ДМПП, ДМШП і ВАП. Також можуть зустрічатися тетрада Фалло, атрезія тристулкового клапана, коарктація аорти, аберантна підключична артерія.

Серед вад травного тракту найчастіше зустрічається атрезія, приблизно у 20 % випадків, рідше спостерігаються атрезія жовчовивідних шляхів, агенезія жовчного міхура, хвороба Гіршпрунга.

Частота зустрічальності вад розвитку нирок коливається від 19 до 36 %. Спостерігається як повна агенезія нирок, так і гіпоплазія нирок різного ступеня тяжкості.

Генітальні аномалії, такі як крипторхізм і мікропеніс, визначаються у 46 % і 65 % відповідно хлопчиків, хворих на ES.

Майже у 30 % хворих з ES виявляються мальформація Денді-Уокера, гіпоплазія мозолистого тіла та/або вентрикуломегалія.

У більшості хворих з ES спостерігається тяжкий або глибокий ступінь розумової відсталості, виражена затримка психомоторного розвитку та порушення координації рухів. Діти починають ходити в середньому в п'ятирічному віці. Багато хворих з ES не можуть самостійно ходити, в 70 % випадків хворі ходять тільки завдяки сторонній допомозі. Зазначається виражена затримка розвитку мовлення, діти починають говорити після дво-, трирічного віку.

3.2.4.1.5. Діагностика синдрому Емануель

3.2.4.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому Емануель

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Емануель

1. *Ультразвукова діагностика.* Характерні ультразвукові ознаки, які свідчать про ЗВУР, аномалії задньої черепної ямки, ваду серця (ДМПП), діафрагмальну килу, наявність вушних ямок, мікрогнатію, мікропеніс, дозволяють запідозрити ES у плода.

2. *Аналіз фетальної позаклітинної ДНК у сироватці крові матері.* NIPT із SNV Array.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому Емануель

1. *Цитогенетичні та молекулярно-генетичні методи.* Пренатальна діагностика ES проводиться за допомогою кла-

сичного цитогенетичного дослідження та MLPA, FISH-аналізу амніоцитів та клітин хоріона. Зонд FISH для 22q може визначити, що додаткова хромосома частково походить від хромосоми 22, а зонд FISH для теломер 11q може підтвердити, що транслокація наявна між 11q і 22q.

3.2.4.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому Емануель

На думку Beverly S. Emanuel та співавт. [Emanuel BS. та співавт., 2017], наявність перелічених далі симптомів несе високий ризик наявності у хворого ES:

1. Важка розумова відсталість.
2. Затримка фізичного розвитку.
3. Мікроцефалія.
4. Аномалії вушних раковин.
5. Преаурикулярні ямки або горбки.
6. Орофациальна ущелина або високе піднебіння.
7. Мікрогнатія.
8. Аномалії розвитку нирок.
9. Вроджені вади серця.
10. Крипторхізм та мікропеніс в осіб чоловічої статі.

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак. Синдром Емануель характеризується розумовою відсталістю, черепно-лицьовими дисморфіями, аномаліями вушних раковин, аномаліями розвитку серця, нирок.

Методи постнатальної діагностики синдрому Емануель

1. *Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні методи дослідження.* При діагностиці ES рекомендують використовувати як класичний цитогенетичний метод звичайного G-бендингу на рівні 500–550 смуг, так і MLPA, FISH, CMA.

2. *Каріотипування.* Класичний цитогенетичний метод дослідження дозволяє встановити діагноз ES на підставі виявлення додаткової sSMC.

3. *Каріотип.* Каріотип хворого на ES наведений на рис. 131.



Рис. 131. Каріотип 47, XY,+1mar(47, XY,+der(22) t(11;22)(q23; q11.2)) хворого на ES [Saxena D. та співавт., 2018]

3.2.4.1.6. Лікування хворих на синдром Емануель

Лікування хворих на ES посиндромне та симптоматичне.

3.2.4.1.7. синдрому Емануель

Центр хромосоми 22 (Chromosome 22 Central; www.emanuelsyndrome.org).

Рекомендована література

1. Adams LE, Chapman A, Cormack CL, Campbell K, Ebanks AH, Annibale DJ, et al. Emanuel syndrome and congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2022 Sep;57(9):24–28. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.11.005. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34865829.

2. Carter MT, St Pierre SA, Zackai EH, Emanuel BS, Boycott KM. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): Clinical features of 63 individuals. *Am J Med Genet A*. 2009 Aug;149A(8):1712–21. doi: 10.1002/ajmg.a.32957. PMID: 19606488; PMCID: PMC2733334.
3. Choudhary MG, Babaji P, Sharma N, Dhamankar D, Naregal G, Reddy VS. Derivative 11;22 (emanuel) syndrome: a case report and a review. *Case Rep Pediatr*. 2013;2013:237935. doi: 10.1155/2013/237935. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23691404; PMCID: PMC3652044.
4. Emanuel BS, Zackai EH, Medne L. Emanuel Syndrome. 2007 Apr 20 [updated 2017 Aug 31]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301440.
5. Ohye T, Inagaki H, Kato T, Tsutsumi M, Kurahashi H. Prevalence of Emanuel syndrome: theoretical frequency and surveillance result. *Pediatr Int*. 2014 Aug;56(4):462–6. doi: 10.1111/ped.12437. PMID: 24980921.
6. Piwowarczyk P, Massalska D, Obodzińska I, Gawlik Zawiślak S, Bijok J, Kucińska-Chahwan A, et al. Prenatal diagnosis of Emanuel syndrome – case series and review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Oct;42(7):2615–2620. doi: 10.1080/014433615.2022.2114331. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36048922.
7. Saxena D, Srivastava P, Tuteja M, Mandal K, Phadke SR. Phenotypic characterization of derivative 22 syndrome: case series and review. *J Genet*. 2018 Mar;97(1):205–211. PMID: 29666339.
8. Walfisch A, Mills KE, Chodirker BN, Berger H. Prenatal screening characteristics in Emanuel syndrome: a case series and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Aug;286(2):299–302. doi: 10.1007/s00404-012-2288-4. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22434056.
9. Xie CL, Cardenas AM. Neuroimaging findings in Emanuel Syndrome. *J Radiol Case Rep*. 2019 Oct 31;13(10):1–5. doi: 10.3941/jrcr.v13i10.3625. PMID: 32184920.
10. Zaki MS, Mohamed AM, Kamel AK, El-Gerzawy AM, El-Ruby MO. Emanuel syndrome due to unusual segregation of paternal origin. *Genet Couns*. 2012;23(2):319–28. PMID: 22876593.

3.3. СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФРАГІЛЬНИМ САЙТОМ ХРОМОСОМ

3.3.1. СИНДРОМ ФРАГІЛЬНОЇ Х-ХРОМОСОМИ (СИНДРОМ МАРТИНА-БЕЛЛ)

Синдром фрагільної Х-хромосоми, синдром Мартіна-Белл, або Х-пов'язана розумова відсталість та макроорхізм (Fragile X syndrome (FXS), Martin-Bell syndrome; X-linked mental retardation and macroorchidism, ОРРНА #908) – це спадкове захворювання, яке обумовлено зниженням або відсутністю транскрипції гена месенджер-рибонуклеопротеїну 1 фрагільної Х-хромосоми (fragile X messenger ribonucleoprotein 1 – FMR1). Вперше цей синдром як окрема нозологічна одиниця був представлений у 1943 році британським неврологом Джеймсом Пурдоном Мартіном (James Purdon Martin) та генетикинею Джулією Белл (Julia Bell), які описали випадок спадкової розумової відсталості, асоційованої зі статтю. Молекулярний біолог Роттердамського університету Еразма Аннеміске Дж. М. Х. Веркерк (Annemiske J. M. H. Verkerk) з колегами в 1991 році встановили, що ген *FMR1*, асоційований з розвитком FXS, розташований на фрагільному сайті FRAXA Х-хромосоми.

3.3.1.1. Розповсюдженість синдрому фрагільної Х-хромосоми

Частота зустрічальності FXS становить 1 випадок на 7 143 індивідуумів чоловічої статі і 1 випадок на 1 111 осіб жіночої статі. Серед чоловіків з розумовою відсталістю частота зустрічальності FXS коливається від 2,6 % до 8,7 %. На сьогодні визначено понад 150 різних синдромів розумової відсталості, зчепленої з Х-хромосомою, серед яких найчастіше зустрічається FXS. Вважають, що FXS є найпоширенішим синдромом серед усіх

форм спадкової розумової відсталості незалежно від хромосомної належності причинно-значущого гена.

3.3.1.2. Етіологія синдрому фрагільної X-хромосоми

Етіологічним фактором, що індукує патогенез FXS, є зміна структури або делеція гена *FMR1*, які супроводжуються низьким рівнем або відсутністю транскрипції гена.

Зміна морфології гена *FMR1* може бути представлена або експансією поліморфних повторів CGG (цитозин-гуанін-гуанін) на його 5'-нетрансльованій області (5'-untranslated region – 5'-UTR), або точковими мутаціями. Експансія поліморфних CGG-повторів визначається у 99 % хворих на FXS. Синдром фрагільної X-хромосоми, пов'язаний з експансією CGG-повторів, характеризується X-зчепленим рецесивним типом успадкування. Алелі зі збільшеною кількістю CGG-повторів передаються винятково від матері. Тільки у 1 % хворих з FXS діагностуються міссенс-мутації або делеції гена *FMR1*.

У 41 % випадків у хворих на FXS відзначається мозаїцизм.

3.3.1.3. Патогенез синдрому фрагільної X-хромосоми

Порушення транскрипції гена *FMR1* призводить до суттєвого зниження або відсутності синтезу протеїну розумової відсталості фрагільної X-хромосоми (fragile X mental retardation protein – FMRP). Дефіцит FMRP визначає подальші молекулярні події, які формують фенотипові прояви FXS.

3.3.1.3.1. Структура гена *FMR1* та особливості транскрипції різних алелів

3.3.1.3.1.1. Структура гена *FMR1*

Ген *FMR1* розташований на сайті FRAXA локусу 27.3 довгого плеча X-хромосоми і складається з промоторної області, 5'-UTR, 17 екзонів та 3'-UTR. У промоторній області гена *FMR1* розташовуються три сайти старту транскрипції та консенсусні сайти для факторів транскрипції USF1/USF2 та α -Pal/Nrf-1, які

активують транскрипцію гена. В області 5'-UTR, локалізованої між областю промотора і стартовим кодоном гена *FMR1*, розташовуються 20–40 триплетів CGG. Така кількість повторів CGG супроводжується оптимальним, необхідним для забезпечення життєдіяльності клітини рівнем генерації транскриптів мРНК *FMR1* і молекул білка FMRP. Сайти TSS промоторної області гена *FMR1* розташовані приблизно на 130 нуклеотидів вище за ділянки CGG-повторів. Канонічний сайт ініціації транскрипції ATG (аденін-тимін-гуанін) гена *FMR1* розташований нижче за течією на відстані 50 нуклеотидів від ділянки CGG-повторів (рис. 132).

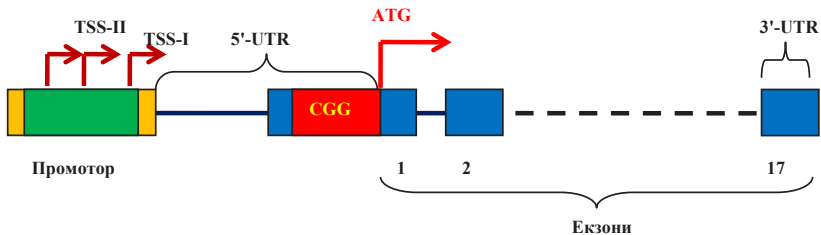


Рис. 132. Канонічна структура гена *FMR1*

Примітка: TSS-I, TSS-II та TSS-III – сайти старту транскрипції, ATG – сайт ініціації транскрипції; сині прямокутники – екзони гена.

3.3.1.3.1.2. Алелі гена *FMR1*

Повтори триплетів CGG являють собою мікросателітний тип (коротких тандемних) повторів. Характерною особливістю послідовності цього мікросателіту гена *FMR1* є наявність аденін-гуанін-гуанінового (AGG) триплету на кожні 9–10 триплетів CGG.

На підставі кількості триплетів CGG на 5'-UTR експерти ACMG розрізняють чотири алельних класи гена *FMR1*:

- 1) нормальні алелі, які характеризуються наявністю від 6 до 44 триплетів CGG;
- 2) проміжні або алелі сірої зони, які містять від 45 до 54 триплетів CGG;

3) алелі з премутацією (premutation – PM), які містять від 55 до 200 триплетів CGG;

4) алелі з повною мутацією (full mutation – FM), які містять понад 200 триплетів CGG на 5'-UTR гена FMR1.

Нормальні алелі в більшості здорових людей містять від 29 до 31 CGG-повтору. Проміжні алелі зустрічаються приблизно у 4 % людей. Поширеність PM-алелів коливається від 1:130 до 1:259 серед жінок, та від 1:250 до 1:813 серед чоловіків; а FM-алелів – від 1:2500 до 1:8000 серед жінок та від 1:4000 до 1:5000 серед чоловіків.

3.3.1.3.1.3. Механізми експансії повторів триплетів CGG

Нестабільність 5'-UTR гена FMR1 проявляється зміною кількості CGG-повторів під час мейозу або мітозу, що може характеризуватись як збільшенням числа повторів (експансією), так і зменшенням їх числа (контракцією). Область повторів триплетів CGG характеризується високим ступенем нестабільності під час передачі як у лінії гермінальних, так і по лінії соматичних клітин протягом усього життя. Подовження фрагмента ДНК за рахунок збільшення кількості CGG-повторів надає можливість формувати вторинні ДНК-структури (рис. 133).

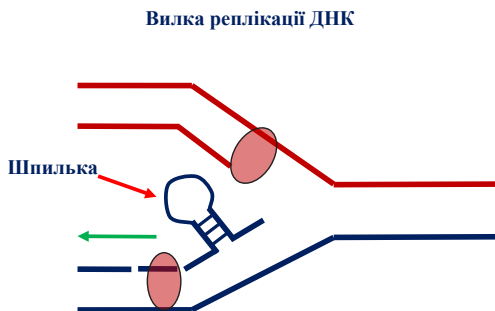


Рис. 133. Вторинна структура ДНК (шпилька) на відсталому ланцюжку ДНК, що зароджується

Формування вторинних ДНК-структур у галузі повторів зумовлює як порушення реплікації, так і виникнення DSB, які індукують механізми аберантної репарації ДНК, що може призводити до експансії CGG-повторів.

Вторинні ДНК-структури на вилці реплікації зумовлюють зупинку вилки реплікації, наступний перезапуск якої супроводжується прослизанням полімерази. Наявність вторинних ДНК-структур на ланцюжку ДНК, що зароджується, призводить до експансії CGG-повторів, а на матричному ланцюжку ДНК – до контракції CGG-повторів. Затримка формування реплікаційної вилки, обумовлена вторинними ДНК-структурами на ланцюжку ДНК, що зароджується, індукує механізм синтезу ДНК, який і забезпечує експансію CGG-повторів. Порушенню реплікації сприяє і чутливість фрагільного сайту FRAXA до дефіциту фолієвої кислоти. Показано, що за умов дефіциту фолієвої кислоти значно збільшується затримка реплікації ДНК фрагільного сайту FRAXA.

Двосторонні розриви ДНК рекрутують гетеродимер (MSH2–MSH3) mutS гомолог 2 (mutS homolog 2 – MutS β), який, своєю чергою приваблює ДНК полімеразу β (DNA polymerase beta – POLB). ДНК-полімераза POLB є ферментом, який бере участь у різних типах репарації ДНК, таких як: ексцизійна репарація основ, ексцизійна репарація нуклеотидів, репарація дволанцюжкових розривів ДНК. Рекрутована POLB використовує шпилькове утворення ДНК як праймер для додавання кількох триплетів CGG до 3'-кінця шпильки.

3.3.1.3.1.4. Особливості передачі різних алелів гена FMR1

Нормальні алелі відрізняються стабільністю та передаються від батьків до дітей фактично без зміни свого розміру. У той час як алелі з премутацією відрізняються високим ступенем нестабільності: під час поділу клітин зазвичай відбувається збільшення кількості триплетів CGG, які передаються дочірнім клітинам. Кількість CGG-повторів, досягаючи критичного рівня, утворюють FM-алелі.

Нині стверджують, що трансформація РМ-алелів у FM-алелі може здійснюватися в пре- і постзиготичний періоди. Презиготична модель постулює, що РМ-алелі трансформуються у FM-алелі тільки під час мейозу клітин материнської зародкової лінії, а потім послідовність CGG-повторів збільшується під час раннього розвитку ембріона. Згідно з положеннями постзиготичної моделі РМ-алелі трансформуються в FM-алелі під час мітозу в ранні стадії ембріогенезу. Необхідно зазначити, що кількість тринуклеотидних CGG-повторів на РМ алелях збільшується з кожним наступним поколінням. Вважають, що нестабільність CGG-мікросателіту на РМ-алелях гена *FMR1* в основному залежить від трьох факторів: 1) статі одного з батьків, який передає генетичний матеріал, 2) розміру мікросателіту, 3) наявності AGG переривань на мікросателіті. Так, FM-алелі, які були трансформовані з РМ-алелів, передаються лише від матері. Майже всі РМ-алелі батьків передаються дочкам без збільшення кількості CGG-повторів. Великі CGG-мікросателіти матері несуть значно більший ризик трансформації РМ-алеля у FM-алель. Материнські РМ-алелі, які налічують понад 99 триплетів CGG, несуть майже 100 % ризику переходу РМ в FM у процесі мейозу.

Однак кількість триплетів CGG на РМ-алелях не завжди пропорційна ризику їхньої трансформації в FM-алелі. Зокрема, продемонстровано можливість трансформації РМ-алеля, що містить усього 56 триплетів CGG, в FM-алель за один мейоз. Імовірність переходу РМ у FM під час мейозу ооциту перебуває у зворотню пропорційній залежності від кількості AGG на мікросателіті РМ-алелів: чим більше триплетів AGG, тим менший ризик експансії CGG-повторів до FM-розміру. Наприклад, РМ-алель, що містить 75 триплетів CGG без AGG переривань, асоційована з високим ризиком (77 %) його трансформації в FM-алель, а наявність двох триплетів AGG на мікросателіті з такою самою кількістю CGG-повторів знижує ймовірність формування FM-алеля до 12 %.

3.3.1.3.1.5. Епігенетичний вплив експансії триплетів CGG на транскрипцію алелів гена *FMR1* та синтез протеїну *FMRP*

3.3.1.3.1.5.1. Епігенетична регуляція транскрипції різних алелів гена *FMR1*

Активність транскрипції генів регулюють чотири епігенетичні механізми: метилювання п'ятого атома вуглецю цитозинового залишку динуклеотидів CpG ДНК, модифікація гістонів, ремоделювання хроматину та вплив транскриптів РНК. Залежно від кількості триплетів CGG на 5'-UTR гена *FMR1* формується спектр рекрутованих епігенетичних чинників, функціонування яких і визначає рівень експресії гена.

3.3.1.3.1.5.1.1. Епігенетична регуляція транскрипції нормальних алелів гена *FMR1*

Промоторна область гена *FMR1* містить приблизно 56 динуклеотидів CpG, таким чином, промотор гена *FMR1* належить до CpG-островкових промоторів, які функціонують як незалежні від транскрипції сайти нуклеації для хроматин-модифікуючих протеїнів з доменом цинкового пальця CXXC-типу. Одним із таких хроматин-модифікуючих протеїнів є білок 1, що містить домен пальця CXXC (CXXC finger protein 1 – CFP1). Білок CFP1, рекрутований на промоторну область гена *FMR1*, індукує складання метилтрансферазного комплексу. Компоненти цього комплексу, такі як лізинові метилтрансферази А і В (SET domain containing 1A, histone lysine methyltransferase – SET1A/B), триметилують сайт H3K4 і встановлюють активну мітку H3K4me3 поблизу 5'-UTR гена *FMR1*, забезпечуючи доступність екзонів гена для РНК-полімерази, що створює умови для ефективної транскрипції. Область метильованих CpG нормальних алелів гена *FMR1* розташована вище за течією, а область неметилованих CpG нижче за течією промотору. На межі метилювання ДНК локалізуються сайти зв'язування різних факторів транскрипції, у тому числі інсулятор CTCF (CCCTC-binding factor – CTCF).

Рекрутування фактору CTCF перешкоджає поширенню процесу метилювання CpG ДНК-метилтрансфераз на промоторну область гена *FMR1*, тим самим попереджаючи пригнічення активності транскрипції гена.

Припинення транскрипції гена *FMR1* значною мірою обумовлено впливом самого транскрипту *FMR1*, який має здатність рекрутувати репресивні гістонові модифікатори. Припускають, що 5'-кінець транскрипту *FMR1* утворює структури типу «стебло-петля / шпилька», які, досягнувши критичного рівня концентрації транскриптів, рекрутують Polycomb репресивний комплекс 2 (polycomb repressive complex 2 – PRC2) до нормальних алелів. Комплекс PRC2 встановлює репресивну мітку H3K27me3, яка визначає конденсацію хроматину та вербування ДНК-метилтрансфераз (DNA methyltransferase – DNMT). ДНК-метилтрансферази здійснюють метилювання ДНК, викликаючи сайленсинг гена. У метилюванні CpG ДНК беруть участь DNMT1, DNMT3A та DNMT3B. ДНК-метилтрансфераза DNMT1 відповідає за підтримку метилювання в основному геміметилюваних CpG, тоді як DNMT3A і DNMT3B виробляють метилювання *de novo* і встановлюють патерн метилювання ДНК.

3.3.1.3.1.5.1.2. Епігенетичне регулювання транскрипції алелів з премутацією гена *FMR1*

Продемонстровано, що в осіб з РМ-алелями гена *FMR1* концентрація транскриптів мРНК *FMR1* у 2–10 разів вища, ніж в осіб з нормальними алелями гена *FMR1*. Високий рівень концентрації транскриптів мРНК обумовлений посиленням активності транскрипції і не пов'язаний з пригніченням функціонування механізмів деградації мРНК.

Рівень генерації транскриптів мРНК *FMR1* в осіб, які несуть РМ-алелі, прямо пропорційно залежить від кількості CGG-повторів на 5'-UTR гена *FMR1*. Вважають, що основними причинами, які зумовлюють супертранскрипцію РМ-алелів гена *FMR1* є: 1) здатність подовжених сегментів ДНК утворювати вторинні структу-

ри; 2) висока щільність CpG в області промотору та гуанінових нуклеотидів на мікросателіті 5'-UTR.

При розкручуванні молекули ДНК під час транскрипції в області 5'-UTR гена *FMR1* зі збільшеною кількістю повторів CGG утворюється безліч стабільних неканонічних структур ДНК, таких як шпилькові структури («стебло-петля / шпилька»); структури, подібні до складчастої шпильки (G-тетраплекс або квадруплекс); стабільні патологічні R-петлі. На відміну від інших неканонічних ДНК-структур, R-петля є гібридом РНК: ДНК, який формується в результаті взаємодії РНК-транскрипту з транскрибованим ланцюжком ДНК.

Шпилькові структури мають здатність безпосередньо зв'язуватися з хроматин-ремоделюючими факторами, зокрема з гістоновою лізинметилтрансферазою, що містить домен SET 2 (SET domain containing 2, histone lysine methyltransferase – SETD2). Конформація шпильки забезпечує вищий рівень доступності до каталітичного центру метилтрансфераз SETD2, який здійснює триметилування сайту H3K36. В результаті метилування сайту H3K36 формується активна мітка H3K36me3, яка створює умови для функціонування машинерії транскрипції гена *FMR1*. Стабільні R-петлі, асоційовані з РМ-алелями, з одного боку, сприяють деконденсації хроматину, а з іншого боку, секвеструють DNMT1, перешкоджаючи процесу метилування промоторної області гена *FMR1*. Також до промоторної області гена *FMR1* залучаються ацетилази гістонів H3 та H4. Функціонування хроматин-ремоделюючих факторів в області локусу *FMR1* формує еухроматиновий стан на цих ділянках хромосом. Таким чином, еухроматинізація та секвестрація DNMT1 зумовлюють високий рівень активності РНК-полімерази на РМ-алелі, а отже генерацію надлишкової кількості транскриптів мРНК гена *FMR1*.

Висока щільність динуклеотидів CpG на ДНК на промотор гена *FMR1* зумовлює рекрутування фактору CFP1 як ключового регулятора триметилування сайтів H3K4. Створення високого рівня активних міток H3K4me3 сприяє транскрипції гена *FMR1*.

Збільшення представництва активних міток H3K4me3 в області CGG-повторів зумовлює рекрутування хроматин-ремоделюючого протеїну альфа-таласемії / синдрому розумової відсталості (ATRX chromatin remodeler – ATRX). Представник сімейства хеліказ/АТФаз SNF2 протеїн ATRX викликає формування квадруплексів ДНК області 5'-UTR гена *FMR1*, що полегшує елонгацію транскрипції, сприяючи гіперекспресії РМ-алелів. Протеїн ATRX також приваблює хроматин-модифікуючі ферменти, які встановлюють репресивну мітку H3K9me3. Однак репресивний вплив триметильованих сайтів H3K9, H3K27 РМ-алелів обмежений високим рівнем представництва маркера активної транскрипції – H3K36me3. Супертранскрипція РМ-алелі пов'язана з парадоксальним зниженням рівня трансляції, що призводить до недостатньої продукції протеїну FMRP.

3.3.1.3.1.5.1.3. Епігенетична регуляція транскрипції алелів із повною мутацією гена FMR1

Значна експансія триплетів CGG на 5'-UTR гена *FMR1*, яка характерна для FM-алелів, супроводжується збільшенням числа та різноманітності вторинних ДНК-структур, що призводить до зміни спектра рекрутованих хроматин-модифікуючих комплексів. Якщо РМ-алелі рекрутують хроматин-модифікуючі комплекси, що викликають еухроматизацію, FM-алелі залучають хроматин-модифікуючі комплекси, що формують репресивний хроматин у гені *FMR1*.

Довгі R-петлі, характерні для FM-алелів, рекрутують протеїн EZH2 (enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit) комплексу PRC2, який є метилтрансферазою KMT6. Протеїн EZH2 бере участь у триметильованні сайту H3K27 у регіонах неметильованих CpG острівців, формуючи репресивні мітки H3K27me3, що призводить до рекрутування DNMT та подальшого сайленсингу гена *FMR1*. Крім того, довгі R-петлі супроводжуються DSB, обумовлюючи безпосереднє рекрутування DNMT і сиртуїну 1 (sirtuin 1 – SIRT1), що має деацетилазну активність.

Метилювання CGG-повторів FM-алелів та цитозинових залишків CpG на промоторній ділянці гена *FMR1* призводить до виникнення метильованої повної мутації (methylated full mutation – MFM), яка повністю пригнічує транскрипцію гена. Метильовані CGG розпізнаються метил-CpG-зв'язуючим протеїном 2 (methyl CpG binding protein 2 – MeCP2). Рекрутований MeCP2 своєю чергою приваблює гістонові деацетилази (histone deacetylase – HDAC) і, зв'язуючись із ними, утворює комплекс MeCP2/HDAC, що уповільнює елонгацію транскрипції. Гістонові деацетилази, видаляючи ацетилгрупи з N-кінцевих областей гістонів H3 та H4, викликають локальне гіпоацетилювання, що призводить до гетерохроматинізації області гена *FMR1*. Модифікації гістонів, асоційованих з промотором гена *FMR1*, у хворих з FXS характеризуються достатком репресивних міток (H3K9me2, H3K9me3, H3K27me3 й H4K20me3) та малою кількістю активних міток (H3K9ac й H4K16ac). Гетерохроматинізація та метилювання ДНК промотору зумовлюють сайленсинг гена *FMR1*. Сайленсинг гена *FMR1* відбувається приблизно на 11-му тижні внутрішньо-утробного розвитку. Таким чином, метилювання повної мутації зумовлює сайленсинг гена та клінічну маніфестацію FXS.

3.3.1.3.1.5.2. Активність транскрипції та трансляції патогенних алелів гена FMR1

Функціонування нормальних та проміжних алелів гена *FMR1* характеризується оптимальним рівнем транскрипції та трансляції, які необхідні для розвитку ембріона та функціонування клітин і систем організму. У носіїв PM-алелів відмічається високий рівень транскрипції та помірне парадоксальне зниження рівня активності трансляції. Таким чином, вони виявляють високий рівень вмісту мРНК *FMR1* і помірно знижений рівень концентрації протеїну FMRP. У той час як в осіб з MFM-алелями спостерігається вкрай низький рівень вмісту або повна відсутність як мРНК *FMR1*, так і протеїну FMRP (рис. 134).

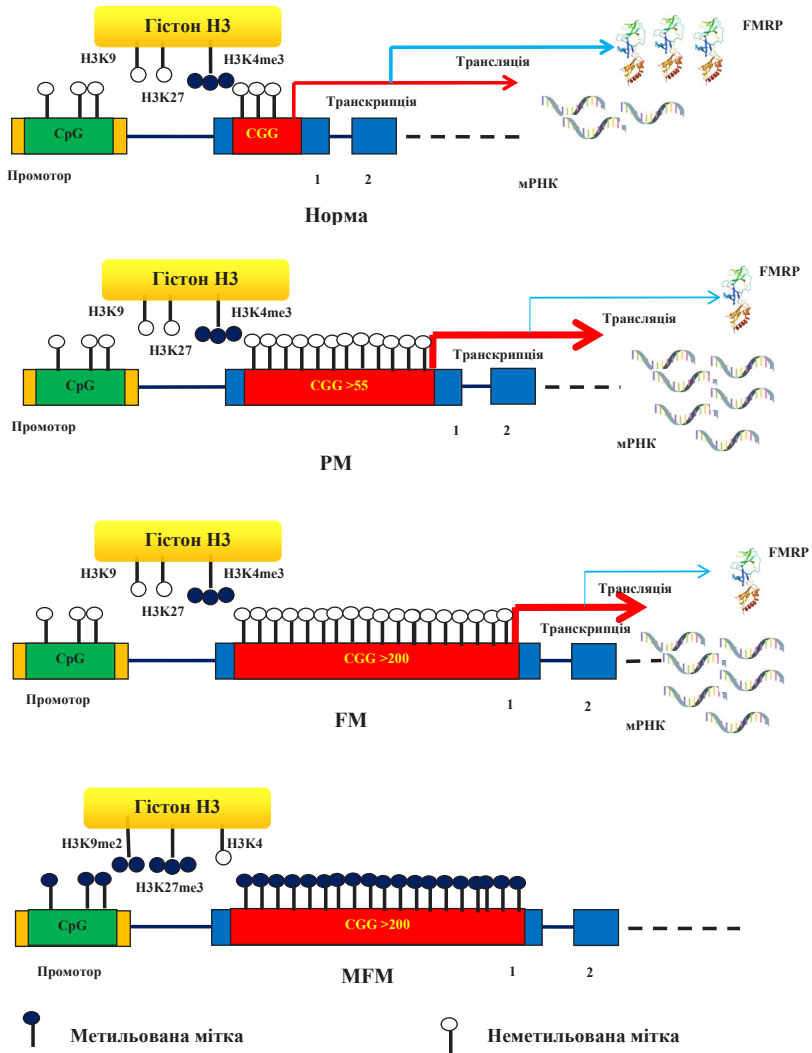


Рис. 134. Транскрипція та трансляція різних класів алелів гена *FMR1*

Клінічні синдроми, асоційовані з чутливим до фолієвої кислоти фрагільним сайтом FRAXA X-хромосоми, об'єднані в групу ФРАКСопатій (FRAXopathy).

Премутації гена *FMR1* лежать в основі синдромів фрагільної X-хромосомної треморної атаксії (Fragile X Tremor Ataxia Syndrome – FXTAS), фрагільної X-хромосомної передчасної недостатності яєчників (Fragile X Premature Ovarian Insufficiency – FXPOI), нервово-психічних розладів, асоційованих з фрагільною X-хромосомою (Fragile X-associated Neuropsychiatric Disorders – FXAND). Слід зазначити, що індивідууми з проміжними алелями *FMR1* несуть істотний ризик розвитку FXTAS і FXPOI. Розвиток патогенезу FXTAS, FXPOI, FXAND визначають надмірна транскрипція мРНК та неканонічна трансляція мРНК *FMR1*.

Генерація надлишкової кількості мРНК *FMR1* супроводжується аномальною взаємодією цих транскриптів із протеїнами. Зв'язування мРНК *FMR1* з таргетними протеїнами призводить до функціональної ізоляції цих білків, а отже до виникнення клітинного стресу. Також мРНК *FMR1*, зв'язуючись з деякими протеїнами, а саме: з малим убіквітин-подібним модифікатором 2, убіквітином, р62, фактором мієлоїдного лейкозу 2 і основним мієліновим білком, – сприяють їх акумуляції та агрегації в цитоплазмі нейронів головного мозку.

Неканонічна трансляція мРНК *FMR1* є трансляцією, яка не пов'язана з AUG (repeat associated non-AUG – RAN), а ініціюється на області CGG-повторів. Неканонічна трансляція мРНК *FMR1* супроводжується синтезом молекул FMRP, що містять полігліцинові (FMRpolyG), поліаланінові (FMRpolyA) та поліаргінінові амінокислотні послідовності (FMRpolyR), які мають цитотоксичні властивості. Протеїн FMRpolyG із цих трьох продуктів неканонічної трансляції вважають ключовим патогенетичним фактором премутаційних ФРАКСопатій.

Продемонстровано, що FMRpolyG порушує функціонування убіквітин-протеасомної системи та викликає дезоргані-

зацію архітектури ядерної пластинки нейронів, зв'язуючись з ERBB2-взаємодіючим білком. Молекулярна секвестрація таргетних протеїнів, виникнення протеїнових агрегатів у нейронах, нейротоксична дія FMRpolyG індукують нейродегенеративні процеси, спричиняючи розвиток премутаційних ФРАКСопатій.

У носіїв MFM спостерігається повноцінна клінічна картина FXS. При передачі FM-алелів, незалежно від кількості CGG-повторів, у нащадків проявляється FXS-фенотип. Чоловіки з FXS зазвичай не мають нащадків. Жінки з FM-алелями у 50 % випадків передають їх своєму потомству.

3.3.1.3.2. Протеїн FMRP

3.3.1.3.2.1. Структура протеїну FMRP та цитоспецифічність синтезу

Молекула протеїну FMRP складається з 5 функціональних доменів: метиллізін- та метиларгінін-зв'язувального домену Agenet/Tudor, домену сигналу ядерної локалізації (nuclear localization signal – NLS), двох доменів гомології KH (K homology – KH), домену сигналу ядерного експорту (nuclear signal – NES) та домену, багатого аргініновими та гліциновими залишками (arginine-glycine-rich – RGG) (рис. 135).



Рис. 135. Доменна будова молекули протеїну FMRP

Домен Agenet/Tudor має здатність зв'язуватися з триметильованими лізиновими залишками; домен NLS забезпечує імпорт у ядро клітини; домени KH зв'язуються з полірибосомами, домен NES забезпечує експорт із ядра клітини; а домен RGG зв'язується з різними РНК.

Найвища активність синтезу протеїну FMRP у людини характерна для тканин головного мозку, епітелію, а у чоловіків і тканини яєчок. Найвищий рівень вмісту FMRP у головному мозку характерний для мозочка, стовбура та структур, що походять з переднього мозку. У нейронах протеїн FMRP переважно локалізується в синапсах, в основі проксимальних відділів дендритів, усередині дендритних шипиків та цитоплазмі тіла клітини. У цитоплазмі тіла нейрона протеїн FMRP пов'язаний як із вільними рибосомами, так і з рибосомами, які асоційовані з ендоплазматичним ретикулумом.

3.3.1.3.2.2. Функції протеїну FMRP

Основними функціями протеїну FMRP вважають контроль трансляції та транспортування таргетних мРНК. Також FMRP регулює стабільність, сплайсинг, редагування та інтерференцію РНК.

Після синтезу в цитоплазмі клітини протеїн FMRP, використовуючи NLS-послідовність, проникає через пори ядерної мембрани у внутрішній континуум ядра клітини, де зв'язується з мРНК-мішенями, утворюючи рибонуклеопротеїнову частку FMRP-RNP. Ця частка за рахунок послідовності NES протеїну FMRP транспортується з ядра в цитоплазму клітини, де бере участь у негативному регулюванні синтезу таргетних білків.

Протеїн FMRP репресивно впливає на трансляцію за рахунок зв'язування або з мРНК за допомогою домену RGG або з полірибосомами за допомогою доменів KH. Показано, що FMRP може безпосередньо зв'язуватися з 4 % всього спектра мРНК, що генеруються у клітинах людського мозку. Наявність у домені RGG безлічі РНК-зв'язувальних мотивів дозволяють протеїну FMRP одночасно зв'язуватися з декількома мРНК. На сьогодні ідентифіковано 865 мРНК генів-кандидатів як мішені FMRP, включаючи 126 і 118 генів, асоційованих з розумовою відсталістю та PAC відповідно.

Крім репресії трансляції, протеїн FMRP здійснює перерозподіл мРНК у цитоплазматичному просторі клітини. Протеїн FMRP транспортує пов'язані таргетні мРНК до певних локусів цитоплазматичного континууму клітини. Ключовою транспортною метою FMRP є підтримання оптимального рівня локального синтезу білків. Зокрема, FMRP здійснює транспорт різних мРНК-транскриптів з ядра в дендрити нейронів. Дефіцит FMRP обумовлює надмірний неконтрольований синтез протеїнів та супроводжується порушенням їх розподілу у цитоплазмі клітини.

3.3.1.3.2.3. Клініко-фізіологічне значення дефіциту FMRP

Найвищий рівень фізіологічної експресії гена *FMR1* відзначається в нейронах головного мозку, а у чоловіків і в сперматогоніях. При недостатності продукції протеїну FMRP насамперед страждають саме ці типи клітин. Дефіцит FMRP приводить до надлишку продукції таргетних протеїнів, що порушує як морфологію, так і функціональну активність клітин. У мишей чоловічої статі нокаут гена *Fmr1* і дефіцит протеїну *Fmrp* пов'язані з порушеннями навчання, гіперактивністю, аутистичноподібною поведінкою та макроорхізмом. Встановлено, що FXS асоційований з незрілою морфологією дендритних шипиків нейронів та тератозооспермією. У хворих з FXS спостерігаються тонкі, звивисті з головками, що виступають, і нерівномірними розширеннями шипики дендритів пірамідальних нейронів кори головного мозку.

3.3.1.3.2.3.1. Значення дефіциту FMRP у розвитку нервово-психічних розладів

Дефіцит FMRP сприяє зміні синтезу таргетних протеїнів, що беруть участь у морфогенезі нервової тканини, формуванні дендритних шипиків, синапсів нейронів, функціонуванні різних внутрішньоклітинних систем та сигнальних шляхів клітин. Також протеїн FMRP є найважливішим молекулярним фактором, який бере участь у формуванні сенсорних ланцюгів головного мозку у ранній постнатальний період життя людини.

Численні експериментальні дослідження показали, що дефіцит FMRP супроводжується порушенням нейрогенезу. Навіть часткове зниження продукції FMRP достатньо для того, щоб викликати затримку нейронального диференціювання. Формування незрілих дендритних шипиків, дисфункція синапсів нейронів, зумовлені дефіцитом протеїну FMRP, що призводить до порушення формування мережевої архітектури взаємодії нейронів у постнатальному періоді життя.

Природно, що недостатність FMRP проявляється переважно дисфункцією нейронів, для яких характерний високий рівень експресії гена *FMR1*, зокрема диференційованих нейронів, розташованих у корі, гіпокампі та зернистому шарі мозочка. Враховуючи, що структури кори головного мозку, гіпокампа відіграють критичну роль у пізнанні, навчанні, пам'яті, регуляції настрою, а мозочка – у розвитку соціальної взаємодії, провідними проявами FXS є когнітивно-поведінкові девіації та емоційна дисрегуляція.

3.3.1.3.2.3.1.1. Зміна функціонування глутаматергічної системи за умов дефіциту FMRP

Дефіцит FMRP у нейронах мозку обумовлює зміну експресії глутаматних, як метаботропних (GLUR1, GLUR5), так й іонотропних (AMPA, NMDAR), рецепторів. Дефіцит протеїну FMRP сприяє надмірно високій експресії *GLUR5*. Активація *GLUR5*-асоційованих сигнальних шляхів призводить до підвищення рівня експресії *RAC1*, *APP* та гена протеїнтирозинфосфатази нерецепторного типу 5 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 5 – PTPN5). Протеїни *RAC1* та *APP* гальмують процес дозрівання шипиків дендритів. Водночас протеїн PTPN5 викликає фосфорилування AMPAR, NMDAR, що своєю чергою індукуює інтерналізацію цих рецепторів, знижуючи рівень їх представництва на поверхні постсинаптичної мембрани. Відомо, що кількість AMPAR на постсинаптичній мембрані є молекулярним базисом довготривалої потенціації (long-term potentiation –

LTP) та депресії (long-term depression – LTD), які визначають ефективність синаптичної передачі. Дефіцит представництва AMPAR на постсинаптичній мембрані супроводжується зниженням інтенсивності LTP пірамідальних нейронів гіпокампа, а саме LTP лежить в основі пам'яті та навчання. Вважають, що GLUR5-опосередкована гіперінтерналізація рецепторів α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (alpha-amin o-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor – AMPAR) у синапсах нейронів гіпокампа являє собою основний молекулярний механізм, що викликає розлади пам'яті та поведінкові порушення у хворих на FXS.

3.3.1.3.2.3.1.2. Зміна функціонування ГАМКергічної системи за умов дефіциту FMRP

Відомо, що ГАМКергічні інтернейрони є основним пулом гальмівних нейронів центральної нервової системи, які контролюють синаптичну активність збуджувальних нейронів. Гамма-аміномасляна кислота, що синтезується ГАМКергічними інтернейронами, зв'язується на постсинаптичній мембрані або з іонотропними рецепторами ($GABA_A$ R) або з метаботропними рецепторами ГАМК ($GABA_B$ R), що призводить до інгібування активності постсинаптичного нейрона. В умовах дефіциту протеїну FMRP відбувається пригнічення синтезу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК; gamma-aminobutyric acid – GABA), експресії трансмембранних транспортерів ГАМК та рецепторів $GABA_A$ R. Ймовірно, дефіцит протеїну FMRP розкріпачує синтез протеїнів, які інгібують продукцію компонентів ГАМК-асоційованого сигнального каскаду. Зокрема, протеїн FMRP сприяє експресії гена декарбоксилази глутамінової кислоти (glutamate decarboxylase 1 – GAD), яка обмежує синтез ГАМК. Пов'язане з дефіцитом протеїну FMRP пригнічення активності ГАМКергічної системи, яка бере участь у регуляції міграції, дозрівання нейронів, є однією з причин порушень нейрогенезу у хворих на FXS. Також зниження рівня продукції ГАМК ГАМКергічними інтернейронами та рецепції

ГАМК пірамідальними клітинами індукує переважання процесів збудження та прояв розладів поведінки, подібних до PAC, в експериментальних тварин з нокаутом гена *Fmr1*. Застосування габоксадолу (gaboxadol, OV101), який є агоністом δ-субодиниці інотропного рецептора γ-аміномасляної кислоти, знижує рівень гіперактивності, тривожності та агресивної поведінки у підлітків та дорослих чоловіків з FXS.

3.3.1.3.2.3.1.3. Зміна функціонування ендоканнабіноїдної системи в умовах дефіциту *FMRP*

Встановлено, що протеїн *FMRP* має здатність зв'язуватися з мРНК діацилгліцероліпази (diacylglycerol lipase – DAGL) на полірибосомі та в подальшому транспортувати її до постсинаптичних мембран дендритів, де відбувається локальний синтез DAGL. Діацилгліцероліпаза є основним ферментом, який обмежує синтез 2-арахідоноїлгліцерину (2-arachidonoylglycerol – 2-AG) – одного з ключових агоністів каннабіоїдного рецептора 1 (cannabinoid receptor 1 – CNR1), розташованого на поверхні пресинаптичних мембран. Дефіцит *FMRP* знижує активність транспортування мРНК DAGL, що призводить до ектопічної надпродукції 2-AG. Внаслідок надлишкової продукції 2-AG виникає надмірна стимуляція пресинаптичних рецепторів CNR1 інтернейронів та астроцитів. Надмірна активація CNR1 на пресинаптичній мембрані синапсу гальмівного інтернейрону призводить до тимчасового зниження активності потенціалзалежних кальцієвих каналів, а отже до пригнічення вивільнення ГАМК. Продемонстровано, що у мишей з делецією гена *Fmr1* пригнічення ГАМК-опосередкованого гальмування робить основний внесок у розвиток гіперзбудливого фенотипу. Активація CNR1 астроцитів індукує продукцію глутамату, який викликає тривале пригнічення синаптичної передачі збудження в області CA1 гіпокампа. Зниження синаптичної пластичності призводить до виникнення проблем навчання, порушення робочої пам'яті, поведінкових розладів. Продемонстровано, що застосування кан-

набідіолу, який є негативним алостеричним модулятором CNR1, послаблює надмірну стимуляцію ендоканнабіноїдної системи, що сприяє відновленню синаптичного гомеостазу рецепторів.

3.3.1.3.2.3.1.4. Дисфункція іонних каналів за умов дефіциту FMRP

Дефіцит FMRP супроводжується зміною функціональної активності калієвих (Kv1.2, Kv3.1, Kv4.2, BK, SK, Slack), натрієвих (INaP, INaT) та кальцієвих (Cav1.3, Cav2.1, Cav2.3, Cav3) каналів, що своєю чергою впливає на збудливість нейронів, вивільнення нейротрансмітерів, функціональну активність дендритів (табл. 52).

Таблиця 52

Вплив зміни активності іонних каналів на активність нейронів за умов дефіциту FMRP

Іонний канал	Збудливість нейронів	Вивільнення нейротрансмітерів	Функціональна активність дендритів
Kv1.2	↓	↓	
Kv3.1	↑		
BK	↓	↓	↓
SK	↓		
Slack	↓		
I _{NaP}	↑		
I _{NaT}	↑		
Cav1.3			
Cav2.1		↓	
Cav2.3		↑	↑
Cav3			↑

Зміна активності іонних каналів, опосередкована дефіцитом протеїну FMRP, сприяє порушенню когнітивних функцій та девіації поведінки.

3.3.1.3.2.3.1.5. Зміна активності BMPR2-асоційованого сигнального шляху за умов дефіциту FMRP

Недостатність FMRP у нейронах призводить до підвищення синтезу рецептора 2 типу кісткового морфогенетичного білка (bone morphogenetic protein receptor type 2 – BMPR2), що зумовлює збільшення активності полімеризації актину, внаслідок чого порушується морфологічна структура дендритних шипів. Надлишок BMPR2 у нейронах супроводжується збільшенням кількості незрілих шипиків дендритної мембрани нейронів, впливає на активний транспорт мРНК по гліальному волокну і сприяє розвитку когнітивних розладів. Вважають, що надлишок продукції BMPR2 пов'язаний з локомоторною гіперактивністю. Пригнічення активності BMPR2-асоційованих сигнальних шляхів усуває нейроанатомічні дефекти, що спостерігаються в експериментальних тварин з індукованим FXS.

3.3.1.3.2.3.1.6. Зміна активності матриксної металопротеїнази 9 у умовах дефіциту FMRP

Протеїн FMRP також регулює трансляцію MMP-9 у синапсах. Матриксна металопротеїдаза 9 являє собою позаклітинну Zn^{2+} -залежну ендопептидазу. Глутамат-індукована активність нейронів викликає в дендритах локальну трансляцію MMP-9, яка відіграє істотну роль у встановленні нових синаптичних зв'язків та реструктуризації синаптичних мереж. Активована металопротеїдаза MMP-9 розщеплює молекули адгезії та рецептори клітинної поверхні, індукуючи морфологічні зміни мембрани нейронів, у тому числі й ті, що сприяють формуванню дендритних шипиків. Продемонстровано, що мРНК MMP-9 у дендритах нейронів переважно перебуває в нетрансльованому зв'язаному стані з протеїном FMRP. У разі дефіциту FMRP відбувається значне підвищення локального рівня вільних мРНК MMP-9, що зумовлює синтезу надлишкової кількості MMP-9. Суперконцентрація MMP-9 супроводжується формуванням морфологічно аберантних дендритних шипиків, зумовлюючи зміну синаптичної пластич-

ності. Також надлишок продукції MMP-9 руйнує перинейрональні мережі. Показано, що підвищення вмісту MMP-9 у синапсах нейронів асоційоване з дефіцитом уваги, посиленням тривожності, ризиком розвитку PAC, епілепсією, шизофренією. Застосування міноцикліну, який пригнічує активність MMP-9, сприяє дозріванню дендритних шипів, зниженню рівня тривожності, поліпшенню уваги, мовлення та соціальної комунікації.

3.3.1.3.2.3.1.7. Зміна активності факторів транскрипції SOX за умов дефіциту FMRP

Функціонування факторів транскрипції сімейства SRY-box (SRY-box transcription factor – SOX) контролює морфогенез нервової тканини та функціонування головного мозку. Встановлено, що фактори транскрипції SOX1, SOX2 та SOX3 регулюють ранній розвиток, а SOX9 та SOX21 – пізній розвиток головного мозку. Фактор транскрипції SOX2 відіграє ключову підтримку плюрипотентності нейронних попередників, інгібуючи їх подальше диференціювання в нейрони. У той час як протеїн SOX9 сприяє розвитку нервової та хрящової тканини, а також бере участь у розвитку сім'яників. При фізіологічних концентраціях протеїн FMRP інгібує трансляцію SOX2 та активує продукцію SOX9, сприяючи розвитку зрілих диференційованих нейронів. Дефіцит FMRP призводить до посилення синтезу SOX2 і пригнічення синтезу SOX9, що суттєво позначається на кортикогенезі. Збільшення концентрації фактору транскрипції SOX2 призводить до затримки розвитку нервової системи, а зниження рівня вмісту фактору транскрипції SOX9 гальмує розвиток нервового гребеня, гліогенез та хондрогенез. Вважають, що недостатність фактору транскрипції SOX9, обумовлена дефіцитом FMRP, асоційована як з розвитком PAC, так і з виникненням черепнолицьових дисморфій.

3.3.1.3.2.3.2. Значення дефіциту FMRP у розвитку дисплазії сполучної тканини

Пригнічення трансляції FMRP супроводжується підвищеною продукцією протеїнів, таких як: MMP-9, еластину в сполучній тканині.

Вважають, що сполучнотканинна дисплазія, яка зазвичай визначається у хворих з FXS, більшою мірою обумовлена надлишковою продукцією MMP-9.

Дефіцит FMRP призводить до посилення активності рибонуклеази DICER, а отже посилення трансляції еластину. Протеїн FMRP інгібує трансляцію рибонуклеази III DICER, яка бере участь у деградації мікроРНК, у тому числі miR-29 і miR-15, що мають здатність пригнічувати синтез еластину.

3.3.1.4. Клінічні прояви синдрому фрагільної X-хромосоми

Синдром фрагільної X-хромосоми характеризується помірно розумовою відсталістю, затримкою психомоторного розвитку, порушенням когнітивних, виконавчих та мовних функцій, гіперактивністю, порушеннями сну, особливістю рис обличчя, дисплазією сполучної тканини та в осіб з гонадальною чоловічою статтю макроорхідизмом (збільшеними розмірами яєчок). Маніфестація FXS залежить від статі хворого: в осіб чоловічої статі захворювання протікає більш симптоматично, а в осіб жіночої статі – менш яскраво через компенсаторну активність неураженої X-хромосоми.

До ранніх ознак захворювання, що дозволяють запідозрити FXS на другому або третьому році життя хворого, належать: виражена затримка мовлення та рухових навичок, м'язова гіпотонія, дратівливість, нав'язливі змахування руками, поганий зоровий контакт, часте безпричинне блювання, рецидивуючий середній отит.

Типовими рисами обличчя хворих на FXS є постнатальна макроцефалія (50–81 %), високий лоб, витягнуте вузьке обличчя

(83 %), набряклість навколо очей, подовжені очні щілини, гіпотелоризм очних яблук, епікант, високе піднебіння (94 %), плоске перенісся, широкий ніс, широкий підносний жолобок, виступаюча нижня щелепа (у дорослих у 80 % випадків), відстовбурчені і великих розмірів вушні раковини (75 %) (рис. 136).

Поєднання постнатальної макроцефалії, вузької форми обличчя та відстовбурчених великих вушних раковин створює специфічний образ, що дозволяє запідозрити FXS уже на підставі візуального аналізу будови обличчя.



Рис. 136. Типові риси обличчя у хворих на FXS [Garber KB. та співавт., 2008]

Характерною ознакою FXS є м'яка та оксамитова шкіра на долонях, надлишок шкіри на тильній поверхні кисті та підшовна міжплюснева складка (рис. 137).



Рис. 137. Підшовна міжплюснева складка у хворого на FXS [Lafuente G. та співавт., 2017]

В усіх осіб чоловічої статі з FXS, починаючи з постпубертатного періоду життя, спостерігається макроорхідизм (95 %). Причина збільшення яєчок залишається не з'ясованою. Патогномонічні морфологічні зміни тканини яєчок такі: значне збільшення довжини та зменшення діаметра каналців, збільшена кількість клітин Сертолі, значне зменшення представництва клітин Лейдига, порушення морфології сперматоцитів. Вважають, що макроорхідизм обумовлений гіперпроліферацією клітин Сертолі.

Дисплазія сполучної тканини (50–70 %) проявляється такими симптомами, як: косоокість, пролапс мітрального клапана, дилатація кореня аорти, плоскостопість, гіпермобільність суглобів

(найчастіше гіперекстензія п'ястково-фалангових суглобів) та сколіоз.

Для хворих на FXS характерна схильність до гострих інфекційних захворювань, респіраторного та травного трактів.

Хворі на FXS схильні до розвитку ожиріння (30–60 %), але без метаболічних порушень.

Для хворих на FXS характерні порушення когнітивної сфери та поведінки. Цікавим є те, що ступінь порушення когнітивних здібностей хворих на FXS зворотно-пропорційно пов'язана з рівнем продукції FMRP, тоді як порушення поведінки не пов'язані з рівнем FMRP.

Для хворих на FXS характерна помірна розумова відсталість та затримка психомоторного й мовного розвитку, розлади поведінки та судомні пароксизми.

Розумова відсталість в осіб жіночої статі спостерігається у 30 %, а в осіб чоловічої статі – у 90 % випадків. Одним із перших симптомів когнітивних порушень є відставання у мовному розвитку, що відмічається у 100 % хлопчиків та 60–75 % дівчаток. Порушення слухової, зорової сталої уваги становлять майже постійну ознаку когнітивного профілю хворих на FXS. Уже в періоді раннього дитинства виникають проблеми з когнітивною гнучкістю та швидкістю обробки інформації. Особливо страждають абстрактне мислення, концентрація уваги, вербальна та невербальна робоча пам'ять, яка поступово погіршується протягом усього життя (74–84 %).

Затримка психомоторного розвитку стає очевидною на другому або третьому році життя хворих на FXS.

Майже в усіх хворих на FXS часто відзначається підвищений рівень тривожності та порушення поведінки. Необхідно зазначити, що розлади поведінки мають гендерно залежний характер: СДУГ зустрічається у 80 % хлопчиків та 40 % дівчаток, РАС – у 60 % хлопчиків та 20 % дівчаток. Для осіб чоловічої статі характерні підвищена гіперактивність, агресивна поведінка (90 %)

та акцентована мова, для індивідумів жіночої статі – поганий зоровий контакт, дефіцит навичок міжособистісного спілкування, сором'язливість. Гіперактивність є постійною поведінковою рисою хлопчиків з FXS, яка особливо виражена в препубертатний віковий період життя. У хлопчиків з FXS часто одночасно діагностуються як СДУГ, так і РАС. Також спостерігаються стереотипні рухи (змахування руками) і навіть обсесивно-компульсивні розлади, аутоагресія (кусання рук), невмотивовані спалахи гніву.

Судомні пароксизми відзначаються у 15–20 % хворих на FXS. Помічено, що судомні виникають достовірно частіше на тлі СДУГ. Згідно з результатами МРТ головного мозку для хворих на FXS характерні збільшення обсягу, товщини, підвищена складність звивистості, дифузна атрофія кори головного мозку, гіпоплазія черв'яка мозочка, мигдалеподібного тіла, збільшені розміри бічних шлуночків головного мозку.

У 27 % – 77 % випадків у хворих на FXS спостерігаються порушення сну.

Слід зазначити, що FXS, який протікає з вираженим дефіцитом FMRP, асоційований із низьким ризиком розвитку раку.

3.3.1.5. Діагностика синдрому фрагільної Х-хромосоми

3.3.1.5.1. Пренатальна діагностика синдрому фрагільної Х-хромосоми

Згідно з рекомендаціями ACOG та ACMG у всіх вагітних жінок з ізольованими когнітивними порушеннями, аутизмом або премутаційними ФРАКСопатіями рекомендується проводити пренатальне тестування для виключення FXS плода.

Неінвазивні методи пренатальної діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми

1. *Ультразвукова діагностика.* Немає характерних ультразвукових ознак, які мають достатню діагностичну цінність і дозволяють запідозрити FXS у плода.

Інвазивні методи пренатальної діагностики синдрому фрагільної X-хромосоми

1. *Молекулярно-генетичні методи.* Пренатальний діагноз FXS встановлюється на підставі визначення розміру CGG та рівня метилювання гена *FMR1*.

3.3.1.5.2. Постнатальна діагностика синдрому фрагільної X-хромосоми

Критерії клінічної діагностики FXS. Для клінічного скринінгу FXS рекомендується використовувати діагностичну шкалу (табл. 53).

Таблиця 53

Шкала клінічної діагностики FXS

Клінічні ознаки	Бали
М'яка, бархатиста шкіра на долонях та надлишок шкіри на тильній стороні кисті	2
Плоскостопість	2
Великі та опуклі вушні раковини	2
Підошовна складка	1
Макроорхідизм (з пубертатного віку)	1
Наявність хворих із розумовою відсталістю серед родичів	1
Розлад аутистичного спектра	1

Примітка: У пацієнтів з оцінкою понад 5 балів слід провести молекулярну діагностику на FXS.

Мінімальний діагностичний набір клінічних ознак: розумова відсталість чи затримка психомоторного розвитку з невідомої причини, макроорхідизм в осіб чоловічої статі; наявність у сімейному анамнезі родичів із X-зчепленими порушеннями розвитку нервової системи, FXTAS, FXPOI, FXAND.

Методи постнатальної діагностики синдрому фрагільної X-хромосоми

1. *Молекулярно-генетичні методи дослідження.* Американська колегія медичної генетики та геноміки рекомендує проводити тестування на FXS у всіх осіб із затримкою розвитку, розумовою відсталістю та/або порушеннями поведінки. Під час проведення діагностики FXS пропонується використовувати

вати рекомендації експертів Національного фонду фрагільної Х-хромосоми (National Fragile X Foundation – NFXF; <https://fragilex.org/fragile-x/testing/>).

Золотим стандартом першого етапу діагностики FXS вважають ПЛР з триплетним праймуванням (triplet primed PCR – TP-PCR), яка дозволяє одночасно ампліфікувати як повнорозмірні алелі *FMR1*, так і послідовність мікросателіту. На другому етапі діагностики FXS рекомендується дослідження рівня метилювання CGG-повторів з використанням чутливого до метилювання плавлення з високою роздільною здатністю (methylation-sensitive high-resolution melting – MS-HRM) або специфічного для метилювання кількісного аналізу плавлення ДНК (methylation-specific quantitative melt analysis – MS-QMA).

Точкову мутацію (SNV) гена *FMR1* ідентифікують за допомогою повногеномного або повноекзомного секвенування.

2. Каріотипування. Класичний цитогенетичний метод дослідження дає змогу запідозрити діагноз FXS на підставі виявлення ознак фрагільності Х-хромосоми. Каріотип хворого на FXS представлений на рис. 138.

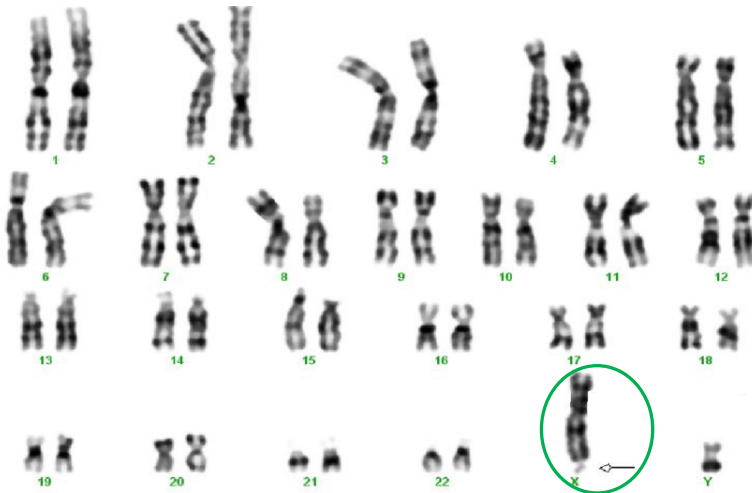


Рис. 138. Каріотип 46, XY, fra(X)(q27.3) хворого з FXS [Ezzat S. El Sobky. та співавт., 2008]

3.3.1.6. Лікування хворих на синдром фрагільної X-хромосоми

Лікування хворих на FXS посиндромне та симптоматичне (табл. 54).

Таблиця 54

Медикаментозна терапія FXS

Клінічні симптоми	Препарат	Максимальна доза/добу
Антибіотик (тетрациклін), що інгібує ММП-9		
Проблеми з навчанням, дисплазія сполучної тканини	Міноциклін	Дітям із масою тіла < 25 кг по 25 мг Дітям із масою тіла 25–45 кг по 50 мг Дітям із масою тіла > 45 кг по 100 мг
Бігуанід, що інгібує ММП-9		
Дратівливість, агресивність та ухилення від спілкування	Метформін	Дітям із масою тіла < 50 по 1000 мг Дітям із масою тіла > 50 кг по 2000 мг
Селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну		
Депресія та тривожність	Сертралін	Дітям до 2,5 років: до 5,0 мг Дітям старше за 2,5 роки: від 10 до 100 мг
Нейролептик, що пригнічує рецептори ГАМК		
Синдром дефіциту уваги та гіперактивності	Акампросат	Дітям із масою тіла < 50 по 1332 мг кг Дітям із масою тіла > 50 кг по 1998 мг
Гіполіпідемічний препарат (нормалізує надлишковий синтез білка)		
Порушення когнітивних та сенсорних функцій	Ловастатин	40 мг
Лікарські коноплі		
Порушення поведінки та психічні розлади здоров'я	Каннабідіол	Дітям із масою тіла 20–40 кг по 1 мг/кг, збільшуючи дозу на 1 мг/кг через добу до 10 мг/кг Дітям із масою тіла > 40 кг, по 7,5 мг/кг, максимальна доза 420 мг

Нині розробляються лікарські засоби для таргетної терапії, яка спрямована на реактивацію гена *FMR1*, а саме: препарати, що впливають на активність DNMT1, HDAC; засоби на основі РНК (мікроРНК, антимікроРНК) та препарати генної терапії, опосередковані вірусним вектором. Найбільш вивченими лікарськими засобами є інгібітори DNMT1 (5-аза-2'-дезоксцитидин) та HDAC (4-фенілбутират, бутират натрію та трихостатин А).

Продемонстровано, що комбінована терапія з використанням поєднання препаратів цих двох груп призводила до 2–5-кратного збільшення генерації транскриптів мРНК *FMR1*.

Рекомендуються і немедикаментозні методи лікування, такі як: фізіотерапія, психотерапія та логопедична терапія.

3.3.1.7. Медичні фонди синдрому фрагільної Х-хромосоми

Дослідний фонд FRAXA (FRAXA Research Foundation; <https://www.fraxa.org/>).

Медичний домашній портал синдрому фрагільної Х-хромосоми (Medical Home Portal Fragile X Syndrome).

Медлайн Плюс синдрому фрагільної Х-хромосоми (MedlinePlus Fragile X syndrom; <https://medlineplus.gov/genetics/condition/fragile-x-syndrome/>).

Національний фонд фрагільної Х-хромосоми (National Fragile X Foundation; <https://fragilex.org/>).

Центр хромосоми 22 (Chromosome 22 Central; www.emanuelsyndrome.org/).

Рекомендована література

1. Aishworiya R, Hwang YH, Santos E, Hayward B, Usdin K, Durbin-Johnson B, et al. Clinical implications of somatic allele expansion in female *FMR1* premutation carriers. *Sci Rep*. 2023 Apr 29;13(1):7050. doi: 10.1038/s41598-023-33528-x. PMID: 37120588; PMCID: PMC10148869.
2. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012 Dec;122(12):4314–22. doi: 10.1172/JCI63141. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23202739; PMCID: PMC3533539.
3. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet*. 2015 Apr;23(4):417–25. doi: 10.1038/ejhg.2014.185. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25227148; PMCID: PMC4666582.

4. Boivin M, Charlet-Berguerand N. Trinucleotide CGG Repeat Diseases: An Expanding Field of Polyglycine Proteins? *Front Genet.* 2022 Feb 28;13:843014. doi: 10.3389/fgene.2022.843014. PMID: 35295941; PMCID: PMC8918734.
5. Ciaccio C, Fontana L, Milani D, Tabano S, Miozzo M, Esposito S. Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. *Ital J Pediatr.* 2017 Apr 19;43(1):39. doi: 10.1186/s13052-017-0355-y. PMID: 28420439; PMCID: PMC5395755.
6. Clinical Genetics Group Of Medical Geneticist Branch Of Chinese Medical Doctor Association, Clinical Genetics Group Of Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association, Genetic Disease Prevention And Control Group Of Professional Committee For Birth Defect Prevention And Control Of Chinese Preventive Medicine Association, Duan R, Li G, Xi H, Peng Y, Wu L. [Clinical practice guidelines for Fragile X syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2022 Nov 10;39(11):1181–1186. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20220819-00564. PMID: 36317200.
7. Deng PY, Kumar A, Cavalli V, Klyachko VA. FMRP regulates GABAA receptor channel activity to control signal integration in hippocampal granule cells. *Cell Rep.* 2022 May 17;39(7):110820. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110820. PMID: 35584668; PMCID: PMC9175534.
8. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Azher ZA, Falemban AH, Madani WM, et al. Phenotypic variability to medication management: an update on fragile X syndrome. *Hum Genomics.* 2023 Jul 7;17(1):60. doi: 10.1186/s40246-023-00507-2. PMID: 37420260; PMCID: PMC10329374.
9. Fragile X-associated disorders (FXd) A Handbook for Families, Health Care Providers, Counselors, and Educators (https://fragilex.org/wp-content/uploads/2012/01/Handbook-FXD_3rd_Edition.pdf)
10. Hagerman PJ, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Curr Biol.* 2021 Mar 22;31(6): R273-R275. doi: 10.1016/j.cub.2021.01.043. PMID: 33756134.
11. Hagerman R, Hagerman P. Fragile X Syndrome and Premutation Disorders. MacKeith Press, London, 2020.
12. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Sep 29;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65. PMID: 28960184.

13. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK. FMR1 Disorders. 1998 Jun 16 [updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301558.
14. Johnson D, Clark C, Hagerman R. Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Adv Neurobiol.* 2023;30:225–253. doi: 10.1007/978-3-031-21054-9_10. PMID: 36928853.
15. Kumari D, Usdin K. Molecular analysis of FMR1 alleles for fragile X syndrome diagnosis and patient stratification. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Apr;20(4):363–365. doi: 10.1080/14737159.2020.1729744. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32067539; PMCID: PMC7079815.
16. Lisik MZ. Health problems in females carriers of premutation in the FMR1 gene. *Psychiatr Pol.* 2017 Oct 29;51(5):899–907. English, Polish. doi: 10.12740/PP/65778. Epub 2017 Oct 29. PMID: 29289969.
17. Lubala TK, Lumaka A, Kanteng G, Mutesa L, Mukuku O, Wembonyama S, Hagerman R, Luboya ON, Lukusa Tshilobo P. Fragile X checklists: A meta-analysis and development of a simplified universal clinical checklist. *Mol Genet Genomic Med.* 2018 Apr 6;6(4):526–32. doi: 10.1002/mgg3.398. Epub ahead of print. PMID: 29624914; PMCID: PMC6081230.
18. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet.* 2012 Apr 6;90(4):579–90. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.02.018. PMID: 22482801; PMCID: PMC3322227.
19. Malecki C, Hambly BD, Jeremy RW, Robertson EN. The RNA-binding fragile-X mental retardation protein and its role beyond the brain. *Biophys Rev.* 2020 Aug;12(4):903–916. doi: 10.1007/s12551-020-00730-4. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32654068; PMCID: PMC7429658.
20. Nobile V, Pucci C, Chiurazzi P, Neri G, Tabolacci E. DNA Methylation, Mechanisms of FMR1 Inactivation and Therapeutic Perspectives for Fragile X Syndrome. *Biomolecules.* 2021 Feb 16;11(2):296. doi: 10.3390/biom11020296. PMID: 33669384; PMCID: PMC7920310.
21. Okoniewski KC, Wheeler AC, Lee S, Boyea B, Raspa M, Taylor JL, Bailey DB Jr. Early Identification of Fragile X Syndrome through Expanded Newborn Screening. *Brain Sci.* 2019 Jan

- 3;9(1):4. doi: 10.3390/brainsci9010004. PMID: 30609779; PMCID: PMC6356907.
22. Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, Potter LA, Hagerman RJ. New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):251–258. doi: 10.2174/1573396315666190625110748. PMID: 31241016; PMCID: PMC6930353.
 23. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F, et al. Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 9;23(4):1935. doi: 10.3390/ijms23041935. PMID: 35216055; PMCID: PMC8875233.
 24. Pugin A, Faundes V, Santa María L, Curotto B, Aliaga S, Salas I, et al. Clinical, molecular, and pharmacological aspects of FMR1 related disorders. *Neurologia*. 2017 May;32(4):241–252. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2014.10.009. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25529181.
 25. Ranjan R, Jha S, Prajwal P, Chaudhary A, Dudeja P, Vora N, et al. Neurological, Psychiatric, and Multisystemic Involvement of Fragile X Syndrome Along With Its Pathophysiology, Methods of Screening, and Current Treatment Modalities. *Cureus*. 2023 Feb 26;15(2): e35505. doi: 10.7759/cureus.35505. PMID: 37007359; PMCID: PMC10050793.
 26. Raspa M, Wheeler A, Okoniewski KC, Edwards A, Scott S. Research Gaps in Fragile X Syndrome: An Updated Literature Review to Inform Clinical and Public Health Practice. *J Dev Behav Pediatr*. 2023 Jan 1;44(1): e56-e65. doi: 10.1097/DBP.0000000000001134. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219479; PMCID: PMC9770151.
 27. Reches A. Fragile X Syndrome: Introduction. *Methods Mol Biol*. 2019;1942:3–10. doi: 10.1007/978-1-4939-9080-1_1. PMID: 30900171.
 28. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Apr;22(4):209–222. doi: 10.1038/s41583-021-00432-0. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33608673; PMCID: PMC8094212.
 29. Salcedo-Arellano MJ, Dufour B, McLennan Y, Martinez-Cerdeno V, Hagerman R. Fragile X syndrome and associated disorders: Clinical aspects and pathology. *Neurobiol Dis*. 2020 Mar;136:104740. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104740. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31927143; PMCID: PMC7027994.

30. Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gac Med Mex.* 2020;156(1):60–66. English. doi: 10.24875/GMM.19005275. PMID: 32026885.
31. Saldarriaga W, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Tang HT, Tassone F. Mosaicism in Fragile X syndrome: A family case series. *J Intellect Disabil.* 2022 Sep;26(3):800–807. doi: 10.1177/1744629521995346. Epub 2021 May 17. PMID: 33998336.
32. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali).* 2014 Dec 30;45(4):190–8. PMID: 25767309; PMCID: PMC4350386.
33. Shitik EM, Velmiskina AA, Dol'skiy AA, Yudkin DV. Reactivation of FMR1 gene expression is a promising strategy for fragile X syndrome therapy. *Gene Ther.* 2020 Jun;27(6):247–253. doi: 10.1038/s41434-020-0141-0. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32203197.
34. Stembalska A, Łaczmańska I, Gil J, Pesz KA. Fragile X syndrome in females – a familial case report and review of the literature. *Dev Period Med.* 2016 Apr-Jun;20(2):99–104. PMID: 27442693.
35. Tabolacci E, Nobile V, Pucci C, Chiurazzi P. Mechanisms of the FMR1 Repeat Instability: How Does the CGG Sequence Expand? *Int J Mol Sci.* 2022 May 12;23(10):5425. doi: 10.3390/ijms23105425. PMID: 35628235; PMCID: PMC9141726.
36. Tekcan A. In Silico Analysis of FMR1 Gene Missense SNPs. *Cell Biochem Biophys.* 2016 Jun;74(2):109–27. doi: 10.1007/s12013-016-0722-0. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26880065.
37. Tempio A, Bouksibat A, Bardoni B, Delhaye S. Fragile X Syndrome as an interneuronopathy: a lesson for future studies and treatments. *Front Neurosci.* 2023 Apr 28;17:1171895. doi: 10.3389/fnins.2023.1171895. PMID: 37188005; PMCID: PMC10176609.
38. Willemsen R, Kooy RF. Mouse models of fragile X-related disorders. *Dis Model Mech.* 2023 Feb 1;16(2):dmm049485. doi: 10.1242/dmm.049485. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36692473; PMCID: PMC9903145.
39. Zafarullah M, Tassone F. Molecular Biomarkers in Fragile X Syndrome. *Brain Sci.* 2019 Apr 27;9(5):96. doi: 10.3390/brainsci9050096. PMID: 31035599; PMCID: PMC6562871.

3.4. ВЕБРЕСУРСИ ХРОМОСОМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

3.4.1. Вебресурси, які сприяють організації консультаційної генетичної допомоги

Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», ЄДРПОУ: 20761103 – регіональний центр неонатального скринінгу (<https://www.perinatal.center/>).

Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань», ЄДРПОУ: 30412578 – регіональний центр неонатального скринінгу (<https://www.clingenetic.com.ua/>).

Комунальне підприємство «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики імені П. М. Веропотвеляна «Дніпропетровської обласної ради», ЄДРПОУ: 25843751 – регіональний центр неонатального скринінгу (<https://www.medcentre.com.ua/clinics/mejoblastnoy-genetiki-i-prenatalnoy-diagnostiki-krivoy-rog.html>).

Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, ЄДРПОУ: 01994089 – експертний центр неонатального скринінгу (<https://ohmatdyt.com.ua/>).

Американська колегія медичної генетики та геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics; http://www.acmg.net/ACMG/Genetic_Services_Directory_Search.aspx) надає доступ для пошуку клінік медичної генетики в Сполучених Штатах Америки.

Американська рада генетичного консультування (American Board of Genetic Counseling; <https://www.abgc.net/about-genetic-counseling/find-a-certified-counselor/>) надає доступ для пошуку каталогу сертифікованих консультантів-генетиків по всьому світу.

Канадська асоціація консультантів-генетиків (Canadian Association of Genetic Counselors; <https://www.cagc-accg.ca/index>).

php?page=225) надає доступ для пошуку консультантів-генетиків у Канаді.

Національне товариство консультантів-генетиків (The National Society of Genetic Counselors; <https://www.findageneticcounselor.com/>) надає доступ для пошуку консультантів-генетиків у США та Канаді.

3.4.2. Вебресурси для хворих з хромосомними хворобами та їх родичами

Генетичні та рідкісні захворювання (Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center: Home; <https://rarediseases.info.nih.gov/>).

Інформаційний центр з генетичних та рідкісних захворювань Управління досліджень рідкісних захворювань NIH (<http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/Default.aspx?PageID=4>).

Програма допомоги при хромосомних розладах Inc (Chromosome Disorder Outreach Inc; <https://chromodisorder.org/>).

Унікальний (Unique) Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders; <https://rarechromo.org/>).

3.4.3. Вебресурси, що сприяють організації досліджень хромосомних захворювань

Американська колегія медичної генетики та геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics, www.acmg.net).

База даних геномних варіантів (Database of Genomic Variants, <https://www.hsls.pitt.edu/obrc/index.php?page=URL1193306056/>).

База даних генотипів та фенотипів (Database of Genotype and Phenotype (dbGaP): <https://healthdata.gov/dataset/Database-of-Genotype-and-Phenotype-dbGaP-/th78-z3aq/data>).

Біоінформатика геному UCSC (UCSC Genome Bioinformatics; <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>).

Дитячі хромосомні захворювання – Cedars-Sinai (Pediatric Chromosomal Disorders – Cedars-Sinai; <https://www.cedars-sinai.org/>).

Інформаційний бюлетень про хромосомні аномалії (Chromosome Abnormalities Fact Sheet; <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosome-Abnormalities-Fact-Sheet>).

Консорціум міжнародних стандартів для цитогеномних масивів (The International Standards for Cytogenomics Arrays Consortium; <https://rarediseases.org/non-member-patient/international-standards-for-cytogenomic-arrays-consortium/>).

Посібник із генетичних захворювань (Guide to genetic disorders; <https://www.healthdirect.gov.au/guide-to-genetic-disorders>).

Унікальний (Unique | Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders; <https://rarechromo.org/>).

Хромосомні порушення (Chromosomal disorders; <https://geneticalliance.org.uk/information/learn-about-genetics/chromosomal-disorders/>).

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Наведіть методи дослідження, що дозволяють встановити наявність мутантного гена у пробанда?

A. Визначення аномального білка, каріотипування з диференціальним забарвленням

B. Визначення статевого хроматину, ДНК-зондування, клініко-генеалогічний метод

C. Дерматогліфічний метод, ДНК-зондування, клініко-генеалогічний метод

D. ДНК-зондування, визначення аномального продукту гена або його дефіциту

E. Біохімічні методи

2. Скільки генів містить критична область DS (Down syndrome critical region – DSCR), які несуть відповідальність за формування основних фенотипових проявів DS:

A. 5

B. 30

C. 20

D. 100

E. 200

3. Наведіть методи дослідження, за допомогою яких можливо верифікувати діагноз хромосомної аномалії?

A. Клініко-генеалогічний, біохімічний

B. Клініко-генеалогічний, визначення статевого хроматину

C. Визначення статевого хроматину, дерматогліфічний метод

D. Дерматогліфічний, біохімічний

E. Цитогенетичний, молекулярно-цитогенетичний

4. Які з нижченаведених хромосом відсутні в генетичному матеріалі людини?

- A. Метацентричні
- B. Субметацентричні й акроцентричні
- C. Телоцентричні
- D. Акроцентричні
- E. Усе перелічене

5. Внутрішньохромосомні перебудови представлені такими абераціями:

- A. Інсерціями, транслокаціями
- B. Делеціями, дуплікаціями
- C. Малими надчисельними маркерними хромосомами
- D. Інверсіями, кільцевими хромосомами
- E. Ізохромосомами

6. Який розрив дволанцюжкової ДНК (DSB) вважається одностороннім?

- A. Розрив фосфодиефірного кістяка ланцюжка ДНК, що генерується контрольованими нуклеазами або ортопоізомеразами.
- B. DSB, що виникає у реплікаційній вилці
- C. DSB, що виникає у ділянці ДНК, яка не реплікується
- D. Розрив фосфодиефірного кістяка ланцюжка ДНК, що генерується неконтрольованими нуклеазами або ортопоізомеразами
- E. Усе перелічене

7. В результаті якого механізму гени, що містяться в одній групі зчеплення в одній хромосомі, можуть наслідуватися автономно:

- A. Рекомбінації
- B. Мейотичного кросинговеру
- C. Репарації
- D. Неодночасної транскрипції
- E. Сплайсингу

8. Диспермальні химери – це організми:

- A. Що складаються з генетично тотожних тканин
- B. Що складаються з генетично різних тканин
- C. Що складаються з генетично різних тканин, які наявні в одному секторі організму
- D. Є результатом одночасного запліднення двох яйцеклітин генетично різними сперматозоїдами і формуванням двох зигот, які, зливаючись, утворюють один ембріон
- E. Є результатом послідовного запліднення двох яйцеклітин одним сперматозоїдом і формуванням двох зигот, які, зливаючись, утворюють один ембріон

9. Перелічіть види міжхромосомних перебудов:

- A. Зміна амінокислотного складу поліпептиду та нуклеотидного складу ДНК
- B. Міксоплоїдії
- C. Інсерції, транслокації
- D. Комплексні хромосомні перебудови
- E. Усе перелічене

10. Що означає термін «делеція»?

- A. Зміна кількості хромосом
- B. Хроматидна перебудова
- C. Часткова моносомія або втрата частини генетичного матеріалу (ділянки хромосоми)
- D. Зміна послідовності окремих нуклеотидів у молекулі ДНК
- E. Комплексна хромосомна перебудова

11. Що означає термін «пряма дуплікація» за орієнтацією подвоєної ділянки хромосоми?

- A. Подвоєння фрагмента хромосоми
- B. Структурна перебудова хромосоми

С. Ділянка хромосоми, що утворилася в результаті двох розривів

Д. Збільшення обсягу генетичного матеріалу за рахунок виникнення додаткових копій послідовностей ДНК характеризується протилежним напрямом орієнтації аберантного фрагмента копійованого регіону

Е. Часткова трисомія за рахунок виникнення додаткових копій послідовностей ДНК характеризується ідентичним напрямом орієнтації аберантного фрагмента копійованого регіону

12. Що означає термін «реципрокна транслокація»:

А. Результат обміну ділянками хроматид

В. Зміни структури генів

С. Приєднання ділянки однієї хромосоми до іншої

Д. Характеризується обміном сегментами між гетерологічними хромосомами

Е. Характеризується транслокацією всього довгого плеча як між гетерологічними, так і між гомологічними, зазвичай акроцентричними, хромосомами

13. Дайте тлумачення терміна «поліплоїдія»:

А. Зменшення повного хромосомного набору, кратно гаплоїдному

В. Збільшення кількості хромосом, кратно гаплоїдному набору

С. Збільшення повного хромосомного набору, не кратно гаплоїдному

Д. Структурні зміни хромосомного набору

Е. Характеризується некрратною зміною кількості статевих хромосом

14. Дайте тлумачення терміна «анеуплоїдія»:

- A. Зміни кількості хромосом, кратно гаплоїдному набору
- B. Зміни кількості хромосом, не кратно гаплоїдному набору
- C. Структурні зміни хромосомного набору
- D. Характеризується некрратною зміною кількості аутосом
- E. Характеризується кратною зміною кількості статевих хромосом

15. Дайте тлумачення терміна «центромера»:

- A. Специфічне пристосування для прикріплення генів на хромосомі
- B. Ділянка хромосоми, що поділяє її на два плеча і служить для прикріплення ниток ахроматинового веретена поділу
- C. Первинна перетяжка, що поділяє хромосому на дві частини
- D. Вторинна перетяжка, утворена спеціалізованою послідовністю основ ДНК
- E. Усе перелічене

16. Під хромосомним імпринтингом розуміють:

- A. Вибіркову інактивацію батьківської X-хромосоми у ссавців
- B. Хромосомну пам'ять
- C. Структурно-молекулярні зміни хромосом, що відбуваються під час гаметогенезу і приводять до стійких модифікацій експресії гомологічних генів
- D. Стійкі зміни генетичного апарату
- E. Структурно-молекулярні зміни хромосом, що відбуваються під час гаметогенезу і приводять до стійких модифікацій експресії негомологічних генів

17. Під кросинговером розуміють:

- A. Процес подвоєння хромосом
- B. Обмін алельними генами гомологічних хромосом у мейозі

C. Процес рекомбінації генів
D. Розрив хромосом
E. Механізм, що супроводжується утворенням мікроядер, що поєднують ізольований хромосомний матеріал, та виникненням хроматинових містків навколо хромосомного матеріалу в результаті злиття теломер

18. Як називається набір хромосом, що складається з 45 хромосом?

- A. Диплоїдний
- B. Гаплоїдний
- C. Поліплоїдний
- D. Анеуплоїдний
- E. Полісомний

19. Під час якої фази клітинного циклу відбувається розходження хромосом:

- A. В інтерфазі (G_2)
- B. У профазі
- C. В метафазі
- D. В анафазі
- C. В телофазі
- E. Під час цитокінезу

20. Під неалельною гомологічною рекомбінацією розуміють:

A. Найпоширеніший метод репарації двосторонніх DSB є HR, в основі якої лежить обмін послідовностями між двома гомологічними послідовностями ДНК

B. Обмін гомологічними нуклеотидними послідовностями між двома фрагментами неалельних послідовностей ДНК

С. Найменш поширений метод репарації двосторонніх DSB є HR, в основі якої лежить обмін послідовностями між двома гомологічними послідовностями ДНК

- Д. Усе перелічене правильно
- Е. Усе перелічене неправильно

21. Для якого хромосомного захворювання характерно поєднання пренатальної гіпоплазії, мікрофтальмії, двосторонньої розщелини губи і піднебіння, постаксіальної полідактилії і мікроцефалії:

- А. Синдрому делеції короткого плеча хромосоми 5
- В. Синдрому Патау
- С. Синдрому Едвардса
- Д. Синдрому Дауна
- Е. Синдрому Ді Джорджі

22. Чи характерні відмінності в клінічному перебігу для транслокаційного і регулярного трисомного варіантів хвороби Дауна?

- А. Транслокаційний варіант хвороби Дауна має важчий перебіг
- В. Відсутні
- С. Частково можливі
- Д. Регулярний трисомний варіант хвороби Дауна має важчий перебіг
- Е. Регулярний трисомний варіант хвороби Дауна має легший перебіг

23. В патогенезі синдрому котячого крику відмічається:

- А. Мозаїчний варіант повної трисомії за хромосомою 5
- В. Делеція короткого плеча хромосоми 5
- С. Делеція довгого плеча хромосоми 5
- Д. Генний дефект
- Е. Делеція короткого плеча хромосоми 4

24. Чим обумовлений нанізм у дівчат, хворих на синдром Шерешевського-Тернера?

- A. Дефіцитом соматотропного гормона
- B. SHOX-гаплонедостатністю
- C. Дефіцитом інсуліноподібного фактору, що пов'язує протеїн 3-го типу
- D. Дефіцитом інсуліноподібного фактору 1-го типу
- E. Усе перелічене

25. Синдром делеції 4p належить до:

- A. Моногенних хвороб
- B. Хвороб зі спадковою схильністю
- C. Хромосомних хвороб
- D. Хвороб накопичення
- E. Соматичних хвороб

26. Найчастіша хромосомна аномалія – хвороба Дауна, друга за частотою після неї вважається:

- A. Синдром Патау
- B. Синдром Клайнфельтера
- C. Синдром котячого крику
- D. Синдром Вольфа-Хіршхорна
- E. Синдром Вільямса

27. Назвіть частоту зустрічальності хромосомної патології за аутопсичними даними внаслідок спонтанних абортів:

- A. 1 %
- B. 9 %
- C. 20 %
- D. 40–50 %
- E. 80–100 %

28. Понад одну глибку статевого хроматину знаходять в ядрах клітин хворих з:

- A. Синдромом Клайнфельтера
- B. XX-чоловіка
- C. Синдромом Трипло-Х
- D. Синдромом Шерешевського-Тернера
- E. Синдромом Нунан

29. Затримка внутрішньоутробного розвитку характерна для:

- A. Синдрому Едвардса
- B. Синдрому Джейкобса
- C. Синдрому Клайнфельтера
- D. Вродженого гіпотиреозу
- E. Синдрому Вольфа-Хіршхорна

30. Катастрофічні клітинні події можуть індукувати розвиток хромоанагенезу, для якого характерні такі твердження, окрім:

A. Супроводжується утворенням мікроядер, що поєднують ізольований хромосомний матеріал, та виникненням хроматинових містків навколо хромосомного матеріалу в результаті злиття теломер

B. Включає хромотрипсис, хромоанасинтез і міксоплоїдію

C. Включає хромотрипсис, хромоанасинтез і хромоплексію

D. Супроводжується утворенням макроядер, що поєднують ізольований хромосомний матеріал, та виникненням хроматинових містків навколо хромосомного матеріалу в результаті злиття теломер

E. Супроводжується утворенням мікроядер, що поєднують ізольований хромосомний матеріал, та виникненням хроматинових містків навколо хромосомного матеріалу в результаті злиття центромер

31. Який діагноз можна запідозрити у чоловіка з гіпергонадотропним гіпогонадизмом, у якого виявлено наявність статевого хроматину?

- A. Синдром Нунан
- B. Синдром XX-чоловіка
- C. Несправжній жіночий гермафродитизм
- D. Чоловічий варіант синдрому Тернера
- E. Синдром Джейкобса

32. Назвіть синонім синдрому делеції короткого плеча хромосоми 5:

- A. Анеуплоїдія
- B. Геномна мутація
- C. Синдром котячого крику
- D. Синдром Вольфа-Хіршхорна
- E. Синдром «сонячної» дитини

33. Синдром Орбелі належить до:

- A. Моногенних хвороб
- B. Геномних мутацій
- C. Хромосомних хвороб
- D. Мультифакторіальної патології
- E. Хвороб зі спадковою схильністю

34. Виберіть синдром повної трисомії з перерахованих нижче патологій:

- A. Синдром Едвардса
- B. Синдром Джейкобса
- C. Синдром Шерешевського-Тернера
- D. Синдром Вольфа-Хіршхорна
- E. Синдром котячого крику

35. Синдром котячого крику, обумовлений делецією хромосоми:

- A. 13 q-
- B. 22 q-
- C. 18 q-
- D. 5 q —
- E. 5 p-

36. Назвіть частоту зустрічальності синдрому Шерешевського-Тернера серед новонароджених малюків:

- A. 1:500000
- B. 1:50000
- C. 1:5000
- D. 1:500
- E. 1:50

37. Синдром Дауна є результатом нерозходження хромосом при:

- A. Першому мейотичному поділі
- B. Другому мейотичному поділі
- C. Не залежить від мейотичного поділу
- D. При першому та другому мейотичному поділі
- E. Віку матері понад 28 років

38. Який синдром пов'язаний з аномалією аутосомом?

- A. Синдром Шерешевського-Тернера
- B. Синдром Джейкобса
- C. Синдром Едвардса
- D. Синдром Клайнфельтера
- E. Синдром XX-чоловіка

39. Причинами парціальної трисомії 21 можуть бути, окрім:

- A. Робертсонівська транслокація
- B. Кільцева хромосома
- C. Ізохромосома
- D. Реципрокна транслокація
- E. Робертсонівська та реципрокна транслокація

40. Наведіть методи діагностики синдрому Мартіна-Белл?

- A. Генеалогічний аналіз
- B. Психологічний скринінг
- C. Цитогенетичний аналіз
- D. Молекулярно-генетичний аналіз
- E. Усе перелічене

ЕТАЛОНИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ

1-D	2-B	3-E	4-C	5-B	6-B	7-B	8-D	9-C	10-C
11-E	12-D	13-B	14-B	15-B	16-C	17-B	18-D	19-D	20-B
21-B	22-B	23-B	24-B	25-C	26-B	27-D	28-C	29-A	30-B
31-B	32-C	33-C	34-A	35-E	36-C	37-D	38-C	39-D	40-E



ГЕНЕТИЧНИЙ ЦЕНТР

материнства та дитинства
професора Микитенка

Ключ до здоров'я
у ВИТОКАХ ЖИТТЯ

Основні напрями нашої роботи:



Генетична
діагностика



Супровід дітей з
особливостями
розвитку



Генетика
репродукції

Контакти:



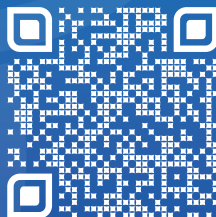
genetics.kiev.ua



[@genetic_clinic](https://www.instagram.com/genetic_clinic)



+380 95 133 2115
+380 91 890 2633



НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

Абатуров Олександр Євгенійович
Нікуліна Анна Олексіївна
Кривуша Олена Леонідівна
Русакова Олена Олексіївна
Микитенко Дмитро Олександрович
Дитятковський Володимир Олександрович
Токарева Наталія Михайлівна

ХРОМОСОМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Навчально-методичний посібник

За редакцією Олександра Євгенійовича Абатурова





Підписано до друку 06.02.2024.
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк цифровий. Ум. друк. арк. 25,34.
Наклад 300 прим. Зам. № 17.

ЛІРА

ВИДАВНИЦТВО
ДРУКАРНЯ

— ДНІПРО —

Видавництво та друкарня ПП «Ліра ЛТД».
вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
та розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 6042 від 26.02.2018.