

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ БОЛЕЗНИ ДАУНА

*Б. М. Карытбаева*

Рассматриваются разновидности наследования болезни Дауна.

*Ключевые слова:* болезнь Дауна; хромосомы; синдромом Клайфельтера; абберация.

**Введение.** Впервые цитогенетические исследования супружеских пар с нарушением репродуктивной функции – рождением детей с пороками развития и повторными самопроизвольными абортми – начаты в 1960 г. Penrose L. et al. [1]. Он обнаружил у женщины, имевшей ребенка с болезнью Дауна (БД), сбалансированную транслокацию между 15-й и 21-й хромосомами. В том же году Frassago M. et al. [2] также обнаружили робертсоновскую сбалансированную транслокацию, но уже между 21-й и 22-й хромосомами у мужчины, жена которого родила ребенка с БД.

Исследователи, длительно наблюдавшие женщин, родивших детей с трисомией 21-й хромосомы и исходы последующих беременностей, отмечают повышенную частоту самопроизвольных абортов [3–6]. При цитогенетических исследованиях спонтанных абортов частота трисомий 21-й хромосомы составила 2,6 % [4]. Цитогенетическое исследование супружеских пар с рождением детей с БД, изучение репродуктивных последствий и спектр цитогенетических вариантов БД являются мало изученной и актуальной проблемой клинической медицины.

**Материалы и методы.** В Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии и Кыргызском научном центре репродукции

человека за период с 1974 по 2010 г. цитогенетически обследованы 682 человека, из них 620 детей и двое взрослых с БД и 30 супружеских пар – 60 родителей, где обнаружены 30 случаев транслокационных вариантов БД с участием 21-й хромосомы в робертсоновских транслокациях.

Сделан анализ хромосомного дисбаланса образующихся гамет, где применена величина минимального эквивалентного хромосомного дисбаланса (ЭХД). Относительные размеры хромосом, плеч и длины их сегментов определены по A. Daniel [7].

Из 622 больных с БД простая трисомия 21-й хромосомы обнаружена у 87,13 % (542), мозаичный вариант – у 7,55 % (47), РБТ-21 у 4,82 % (30) и по одному варианту совместного с синдромом Клайфельтера 48,XY +21- (3- 090484- К С.), 47,XY,(+21), inv1(q12;p11) (8.-19 11 04- Н Ш.) и 46,XY,dup21q21.2 – (3-241299-К.Э). Наибольшее количество случаев составили транслокации t(14;21)+21, они обнаружены у 46,66 % (14) носителей, транслокация t(14;21)+21 обнаружена у 20,00 % (6) носителей, t(21;21)+21 у 33,33 % (10) носителей (табл. 1).

Один больной мужчина с болезнью Дауна в возрасте 30 лет был женат (281187 – В.В., 30 лет) и жил в бесплодном браке 6 лет.

Таблица 1

Цитогенетические варианты болезни Дауна

Вариант	абс.	%
+21, простая трисомия	542	87,13
Мозаичные	47	7,55
t(14;21)	14	2,25
t(21;21)	6	0,96
t(21;22)	10	1,61
Транслокационные варианты	30	4,90
Другие	3	0,48
Всего:	622	100

При цитогенетическом обследовании супружеских пар обнаружены аномалии хромосом одного из супругов в 5 случаях из 30 супружеских пар, робертсоновские транслокации с участием 21-й хромосомы (РБТ-21) – 16,66 %. Из них 13,33% (4) выявлены у женщин-носителей и 3,33 % (1) – у мужчин. Унаследованные случаи транслоцированных вариантов БД составили 16,67 % (5 носителей) и спорадических (возникшие de novo) – 83,33 % (25). В 10,00 % (3) случаях обнаружены перичентрические инверсии inv 9(p11;q13) хромосомы. В 13,33 % (4) обнаружены экстремальные варианты 14-й, 15-й, 21-й и 22-й хромосом (табл. 2).

Отмечаются различия в зависимости от пола носителя. Женщины носители составили 30,00 % (9), мужчины 10,00 % (3). Носителей-женщин больше в три раза, чем носителей-отцов (9/3). Из них экстремальные варианты акроцентрических хромосом составили у женщин 10,00 % (3),

у мужчин – 3,33 % (1). Носителей-женщин экстремальных вариантов хромосом больше в также в три раза, чем носителей-отцов. Перичентрические инверсии 9-й (p11;q13) хромосомы составили у женщин 6,66 % (2), у мужчин – 3,33 % (1), данные приведены (табл.3).

Носителей-женщин с РБТ-21 больше в четыре раза, чем носителей-отцов 4 /1). РБТ-21 у женщин составили 13,33 % (4), у мужчин 3,33 %.

Отмечено больше и носителей-женщин различных отклонений хромосом в три раза (30,00 %), чем носителей-отцов 10,00 % (9/3), видимо имеет значение геномный импринтинг.

Для анализа расчета минимального, эквивалентного хромосомного дисбаланса (ЭХД) применен расчет, показывающий, что эффект моносомий в два раза тяжелее эффекта трисомий. При носительстве робертсоновской транслокации с участием 21-й хромосомы (РБТ-21) имеется определенный риск рождения детей с БД, рождения детей с пороками развития или самопроизвольных аборт, так как формируются определенные различные гаметы. В зависимости от их хромосомного дисбаланса зависит прогноз исхода беременности.

Анализ репродуктивных последствий носителей с РБТ-21 45,XX t (21;22) и их ЭХД каждого из хромосомных вариантов гамет:

1. 24,XX, (XY), +(21), ЭХД – 1,22
2. 22,XX, (XY), -(21), ЭХД – 2,44
3. 24,XX, (XY),+(22), ЭХД- 1,47
4. 22,XX, (XY),-(22), ЭХД – 2,94
5. 22,XX, (XY), t (21;22), ЭХД -0,00
6. 23, XX, (XY), ЭХД – 0,00

Таблица 2

Частота хромосомных аномалий у 30 супружеских пар с рождением детей с транслоцированными вариантами БД

Количество супружеских пар	Аномалии хромосом	РБ-21	Перичентральные инверсии 9-й хромосомы	Экстремальные варианты акроцентрических хромосом
30 (100 %)	12 (40,00 %)	5 (16,64 %)	3 (10,00 %)	4 (13,33 %)

Таблица 3

Частота хромосомных аномалий у носителей по полу, имеющих детей с транслоцированными вариантами БД

Аномалия хромосом		РБТ-21		Инверсии 9-й хромосомы		Экстремальная акроцентрическая хромосома	
9 жен.	3 муж.	4 жен.	1 муж.	2 жен.	1 муж.	3 жен.	1 муж.
30,00%	10,00 %	13,33 %	3,33 %	6,67 %	3,33 %	10,00 %	3,33 %

- 7.23,XX, (XY), - (21), + (22), ЭХД - 3,91  
 8. 23,XX, (XY),+ (21), - (22), ЭХД - 4,16  
 9. 21,XX, (XY),- (21), - (22), ЭХД - 5,38  
 10.25,XX, (XY),+ (21),+ (22), ЭХД - 2, 69  
 11. 22, XX, (XY), t (21;22), - (21), ЭХД - 2,44  
**12. 22, XX, (XY),t (21;22), + (21), ЭХД - 1,22**  
 13.22, XX, (XY),t (21;22), - (22), ЭХД - 2,94  
 14. 24, XX, (XY),t (21;22), + (22), ЭХД- 1,47  
 15. 23, XX, (XY), t (21;22), - (21), + (22), ЭХД -3,91  
 16.23, XX, (XY),t(21;22), + (21), -(22), ЭХД - 4,16  
 17. 20, XX, (XY),t(21;22),- (22), -(21),- (21), ЭХД -7,82  
 18. 20, XX, (XY), t(21;22),- (22), -(22),- (21), ЭХД -8,32  
 19. 22, XX, (XY), t(21;22),+ (22), -(21),- (21), ЭХД -6,45  
 20. 24, XX, (XY), t(21;22),- (22), +(21),+ (21), ЭХД -5,38

Вариант 1 – регулярная (простая форма БД) трисомия 21-й хромосомы без транслокации, с общим числом хромосом 47. Вариант 2 – описан как антимонолоидный синдром, где минимальный ЭХД 2,44 – больше в два раза, чем вариант 1. Поэтому чаще репродуктивный исход такой беременности – самопроизвольный аборт, описывается как синдром моносомии 21-й хромосомы (6), хотя они рождаются в сотни раз реже трисомии 21. Варианты 3 и 4, где исход беременности чаще всего заканчивается самопроизвольным абортom, реже рождением ребенка с пороками развития. Вариант 5 – нормальный ребенок, но со сбалансированной транслокацией, в потомстве которого есть риск исхода беременности данных шести вариантов. Вариант 6 – это генетически хромосомно и фенотипически нормальные дети, без РБТ. Варианты 7–10, 13–18 – транслокационные с различными формами дисбаланса 21-й и 22-й хромосом, с большим ЭХД, которые характеризуются пороками развития, чаще несовместимыми с жизнью. Некоторые формы хромосомных нарушений найдены также [8] при цитогенетическом исследовании гамет. Вариант 12 – это рождение новорожденного с транслокационной формой БД, где общее число хромосом равно 46, и 21-я и 22-я хромосомы соединены в одну и имеются еще две 21-е хромосомы. Минимальный ЭХД равен длине 21-й хромосомы – 1,22, т.е. варианты 1 и 12 являются простой и транслокационными формами БД с равными минимальным ЭХД, из всех вари-

антов, образующихся гамет у носителей РБТ-21, t(21;22). Варианты 19–22 являются редкими цитогенетическими находками у самопроизвольных абортom, новорожденных, которые, как правило, летальны в первые недели жизни.

Наличие у носителей сбалансированных РБТ-21, перичентрических инверсий 9-й хромосомы и экстремальных вариантов акроцентрических хромосом является причиной рождения детей с БД, самопроизвольных абортom, рождений детей с различными пороками развития и где также возможно рождение здоровых детей.

**Обсуждение и результаты.** Анализ репродуктивных последствий носителей с РБТ-21 и их ЭХД из хромосомных вариантов гамет обнаружил различные варианты гамет с последующими различиями репродуктивных последствий. С увеличением ЭХД увеличивается риск самопроизвольного абортom. Варианты гаметы 1, 5, 6, 12 с трисомией 21-й хромосомы являются причиной рождения ребенка с БД, но они и могут быть причиной самопроизвольного абортom с трисомией 21-й хромосомы. Остальные варианты гамет с хромосомным дисбалансом являются причиной внутриутробной гибели зародышей, т.е. самопроизвольным абортom. Цитогенетические исследования спонтанных абортom [3] обнаружили трисомию 21-й хромосомы в 2,6 % случаях. Исследования [4] репродуктивного анамнеза у супружеских пар, имевших детей с БД, обнаружили, что в 27,14 % случаев беременности закончились самопроизвольным абортom. У носителей сбалансированных транслокаций, обследованных методами *fluorescence in situ hybridization* Patsalis P.C. с соавт. [5] обнаружил хромосомные перестановки с неожиданным уровнем сложности. Исследования с применением Fish-окраски хромосомы также показали сложные хромосомные перестановки в каждом случае сбалансированных транслокаций. По данным Antonarakis S.E. с соавт. [9] методами ДНК-диагностики установлено, что у детей с БД в 86–95 % случаев имеет место материнское происхождение 21-й хромосомы, в 5–10 – отцовское. По мнению Н.В. Ковалевой [10], наличие анеуплоидии у ребенка и транслокации у родителей, представляет собой наиболее веское доказательство существования распределительного механизма у человека. Мы считаем, это и есть варианты гамет, образующиеся у носителей транслокаций. Исследуя взаиморасположение акроцентрических хромосом, находящихся в ассоциациях, мы пришли к выводу, что это может быть причиной рождения ребенка с БД.

Опубликованные данные регистров БД неоднородны. В некоторых публикациях не удается выделить цитогенетические варианты БД отдельно. Например, в регистре хромосомных патологий в работе Давиденкова Е.Ф. и соавт. [11] представлены все аутосомные трисомии, а отдельно по 21-й хромосоме не выделены. В данных Кулешова Н.П. и соавт. [11] представлены 184 ребенка с МВПР и БД, отдельно группа детей с БД не выделена. В исследованиях Шандлоренко С.Х. и соавт. [12, 13] дано общее количество трисомий, без выделения трисомии 21-й хромосомы. Подробная информация представлена авторами из Кувейта, где при цитогенетическом обследовании выявлено 603 больных с БД [8], данная работа отвечает критериям для расчета обобщенных данных цитогенетических вариантов БД. Обширно и достаточно полно представлены данные исследований Г.И. Лазюка и соавт. [14, 15] за период с 1975 по 1983 г. и Н.В. Румянцевой и соавт. за период 1983–2001 г. (11), где простая трисомия 21-й хромосомы составила у 88,72%, транслокационные варианты – у 5,59 %, мозаичные – 5,15 % и различные другие цитогенетические варианты – 0,54 %. Некоторые цитогенетические варианты БД протекают с лейкозами [16].

Нашими исследованиями установлено различие в наследовании БД в зависимости от пола носителя. Носителей-женщин больше в три раза, чем носителей-отцов (9/3). Продолжение изучения носителей РБТ-21, инверсий, вариантов несбалансированных транслокаций с дубликациями или делециями и проведение популяционных цитогенетических наблюдений в популяции даст возможность установить следующие этапы продолжающейся эволюции кариотипа человека.

#### Выводы:

- Цитогенетические варианты БД: простая трисомия 21-й хромосомы обнаружена у 87,13 %, мозаичный вариант – у 7,55 %, РБТ-21 – 4,90 % и по одному варианту совместного с синдромом Клайфельтера 48,XY +21, с 47,XY,(+21), inv 1(q12; p11) и с 46,XY,dup21q21.2, что составило всего 0,48 %.
- Унаследованные случаи транслоцированных вариантов БД составили 16,67 % спорадических (возникших de novo) вариантов – 83,33 %.
- Из транслокационных вариантов наибольшее количество случаев составили транслокации t(14;21)+21, они обнаружены у 2,25 % носителей, транслокация t(21;21)+21 обнаружена у 0,96, а t(21;22)+21 – у 1,61 % носителей.

- Унаследованные случаи БД с участием РБТ-21 составили 16,64, спорадические – 83,36 %.
- Установлено различие в наследовании БД в зависимости от пола носителя. Женщин-носителей различных аббераций хромосом в три раза больше, чем носителей-мужчин.
- Носителей-женщин с РБТ-21 больше в четыре раза, чем носителей-отцов.
- Наличие у носителей сбалансированных РБТ-21, перичентрических инверсий 9-й хромосомы и экстремальных вариантов акроцентрических хромосом является причиной рождением детей с БД, самопроизвольных аборт, рождений детей с различными пороками развития. Возможно также рождение здоровых детей.
- Наличие носителей РБТ-21 в популяции является продолжающейся эволюцией кариотипа человека.

#### Литература

1. Penrouse L.S., Smith G.F. Down's Anomaly L., 1966, С. 236.
2. Fraccaro M., Kaiser K., Lindsten J. Chromosome abnormalities in father and mongol child. // Lancet. 1960. № 1. С. 724–727.
3. Hook E.B., Cross P.K. Spontaneous abortion and subsequent Down syndrome live birth // Human Genet. 1983. V. 64. 4, 303–308.
4. Hassold T., Chen N., Funkhouser J. et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions // Ann. Hum. Genet. 1980. V. 44. P. 151–178.
5. Patsalis P.C., Evangelidou P., Charalambous S. et al. Fluorescence in situ hybridization characterization of apparently balanced translocation reveals cryptic complex chromosomal rearrangements with unexpected level of complexity // European J. of Human Genetics (2004) 12, 647–653.
6. Островерхова Н.В., Назаренко С.А., Лебедева И.Н. и др. Детекция анеуплоидии у спонтанных абортусов методом сравнительной геномной гибридизации // Генетика. 2002. Т. 38, №12. С. 1690-1698.
7. Daniel A. The size of prometaphase chromosome segments // Clin. Genet. 1985. 28. 216–224.
8. Al-Awadi S.A., Farag T.I., Naguib K.K. et al. Cytogenetic profile of Down's syndrome in the arabs: a study of 603 cases in Kuwait during 1979–1986 // Amer. J. Human. Genet., 1986. 3, 39.
9. Antonarakis S.E., Lyle R., Dermitzakis E.T., Raymond A. & Deutsch S. About the authors. Chromosome 21 and Down: from genomics to

- pathophysiology // Nature Reviews Genet. 2004, 5, 725–738.
10. *Ковалева Н.В.* Распределительное спаривание хромосом и анеуплоидия у человека // Генетика. 1992. Т. 28. № 10. С. 5–15.
  11. Регистр хромосомных болезней человека / Под ред. Н.П. Кулешова, И.В. Лурье. М.: АМН СССР, 1984. С. 218.
  12. Современные проблемы в клинической цитогенетике: Сб. науч. труд. / Под ред. Н.П. Кулешова. М.: АМН СССР, 1991. С. 164.
  13. *Румянцева Н.В., Наумчик И.В., Политыко А.Д. и др.* Структура цитогенетических форм болезни Дауна по данным цитогенетического регистра хромосомной патологии человека. Отчет НИР: 76.33.43. Науч.-исследов. ин-т наследств. и врожд. заболеваний Республики Беларусь. Минск, 2003. С. 67.
  14. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. М.: Медицина, 1991. С. 480.
  15. *Gorlin R.J., Toriello H.V., Cohen M.M.* Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes, New York & Oxford. Oxford University Press. 1995. 457.
  16. *Chen J., Doedens M, Wang M., Shago P., Dick E., Hitzler J.* Functional differences between myeloid leukemia-initiating and transient leukemia cells in Down's syndrome / Leukemia. 2010, 24, 1542–1542.