

*Т.В. Нікітчина, І.Ю. Гордієнко, О.М. Таранурова, О.О. Ващенко*  
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка  
 О.М. Лук'янової НАМНУ», відділення медицини плода, м. Київ

## ПОЛІМОРФІЗМИ ТА ІНВЕРСІЇ ХРОМОСОМ В ПРЕНАТАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПАТОЛОГІЇ ПЛОДА

**Резюме.** В статті проведено теоретичний аналіз та узагальнення результатів власного досвіду відносно пренатального визначення хромосомних варіантів. Серед 3947 пренатально цитогенетично обстежених плодів визначено 73 (1,8%) випадки хромосомного поліморфізму, а також 34 (0,9%) випадки перичентричної інверсії хромосоми 9. Природжені вади чи ознаки патологічного розвитку плода діагностовані в 35,6% випадків визначених поліморфізмів та 38,2% випадків перичентричної інверсії хромосоми 9.

**Ключові слова:** каріотип; пренатальна діагностика; поліморфізм; інверсії хромосом.

**Вступ.** Поліморфізм хромосом людини дуже різноманітний за своїми проявами. Збільшені або зменшені поліморфні ділянки на хромосомах 1, 9, 13, 14, 15, 16, 21, 22 та Y, а також гетерохроматинові блоки хромосом 1, 9, 16, Y, які можуть формувати вторинну перетинку та інтенсивно забарвлюються при C – та Q-фарбуванні, прицентромірні гетерохроматинові ділянки, супутники та супутничні нитки акроцентричних хромосом (13, 14, 15, 21 та 22) – згідно міжнародної номенклатури (ISCN), відносять до варіантів нормальної варіабельності хромосом [1]. Більшість досліджень з проблем поліморфізму, які проводяться в постнатальному періоді онтогенезу людини дозволяють визначити, що екстремальні варіанти хромосом 1, 9, 16 зустрічаються з підвищеною частотою у хворих з синдромом Дауна, розумовою відсталістю, синдромом Тернера, Кляйнфельтера, серед шлюбних пар з первинним невиношуванням вагітності [2, 3]. Однак, ці дані поки що не дають права робити висновки про вплив поліморфізму на внутрішньоутробний розвиток людини.

Також неможливо довести і вплив дуже мінливих районів гетерохроматину чи ядерцевоорганізуючих регіонів (ЯОР) на життєздатність ембріону або їх вплив на онтогенез [4]. Залишаються нез'ясованими структурно-функціональні особливості ЯОР хромосом людини в клітинах ембріональних та екстраембріональних тканин, закономірності успадкування і мінливості рівня експресії індивідуальних ЯОР та їх внесок в загальну варіабельність генів, а також фактори, які впливають на ці процеси.

Не зважаючи на багаточисельні спроби виявити вплив тих чи інших варіантів хромосом на фенотипічні та клінічні прояви їх носіїв, питання про функціональне значення хромосомного поліморфізму залишається далеким від свого

вирішення [5, 6].

**Матеріали та методи.** Пренатальні ультразвукові дослідження (УЗД) в реальному масштабі часу проводились на апаратах ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Інвазивні процедури виконувались за стандартом, відповідно показанням [7].

Для цитогенетичного дослідження біоптата хоріона та плаценти використовували прямий метод фіксації [E. Flori et al., 1985; В.С. Баранов и др., 1990] з власною модифікацією. Культивування та фіксацію лімфоцитів пуповинної крові проводили з використанням напівмікрометода [D.Hungerford et al., 1965]. Препарати хромосом аналізували за допомогою світлових мікроскопів BX51 (Olympus) та BX53 (Olympus) на збільшенні x10000, а також програми «GENASIS» (ASI). Запис результату аналізу проводили за міжнародною номенклатурою (ISCN).

**Результати та обговорення.** У відділенні медицини плода ДУ «І ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проведення пренатальної цитогенетичної діагностики 3947 жінкам групи високого ризику надало можливість діагностувати хромосомні варіанти в 107 (2,71%) випадках. Зміни гетерохроматинових районів каріотипу були відзначені в 38 (35,5%) випадках, поліморфізми ЯОР в 35(32,7%) випадках, а також визначені 34 (31,8%) випадки перичентричної інверсії хромосоми 9.

В наших дослідженнях склад визначених гетерохроматинових хромосомних варіантів був наступним: зміни гетерохроматинових С-блоків хромосоми 1 – 3 (7,9%) випадки, хромосоми 9 – 11 (28,9%), хромосоми 16 – 7 (18,5%), Y хромосоми – 17 (44,7%) випадків.

Серед визначених поліморфних варіантів хромосом спостерігалось два випадки сполучених поліморфізмів, в обох випадках пов'язаних з

хромосомами 13 та 16.

Виходячи з аналізу наведених результатів, слід відзначити, що частіше представлені хромосомні варіанти хромосом 9 – 28,9% та Y – 44,7%. Такі дані повністю співпадають з результатами, що отримані іншими авторами [3, 5].

Серед плодів з діагностованим поліморфним варіантом каріотипу 9qh+, вагітні жінки у 6 (54,5%) випадках потрапили до групи високого ризику в зв'язку зі зміною біохімічних показників, у 3 (27,3%) випадках – при діагностованих природжених вадах розвитку (ПВР) плода, а також у 2 (18,2%) – при вагітності у жінок старше 40 років. Також, звертає на себе увагу кількість плодів з діагностованими ПВР при поліморфних варіантах хромосоми Y – 4 (23,53%) випадки.

За літературними даними відомо, що гетероморфізм гомологів по районам 1qh, 9ph, 9qh, 16qh і деякі варіанти Yqh можуть негативно впливати на репродуктивну функцію, а варіант Yqh+ супроводжуватись і психоемоційними особливостями поведінки [3, 8, 14].

Поліморфізм числа аргентофільних ядерцевоорганізуючих регіонів хромосом є чітко встановленим. Вони мають різну інтенсивність фарбування на різних ЯО-хромосомах, а також міжіндивідуальний поліморфізм. Міжіндивідуальні відмінності спостерігаються як по числу хромосом з функціонально активними ЯОР в каріотипі, так і по їх активності [4, 5, 9].

Нами визначено 35 (32,7%) випадків із змінами ЯОР. Зміни розмірів супутників та супутникових ниток хромосоми 13 склали 2 (5,7%) випадки, хромосоми 14 – 6 (17,2%), хромосоми 15 – 10 (28,6%), хромосоми 21 – 4 (11,4%) та хромосоми 22 – 12 (34,3%) випадків відповідно. Крім того, був діагностований один рідкісний варіант супутників на довгому плечі хромосоми Y (2,8%).

Цитогенетичне дослідження проводилось у зв'язку з віком вагітної у 12 (34,3%) випадках діагностованих ps, pstk та cenh, у 12 (34,3%) випадках – в зв'язку зі зміною біохімічних показників, а в 11 (31,4%) випадках показаннями для проведення пренатальної цитогенетичної діагностики були діагностовані під час УЗД маркери хромосомної патології (ХП) та ПВР.

Під час виконання дослідження ми намагались встановити зв'язок визначених поліморфних варіантів хромосом плода у жінок групи високого ризику з пренатальним діагнозом, що став показанням для проведення пренатальної цитогенетичної діагностики (табл. 1).

Таким чином, оцінивши результати досліджень, ми спостерігаємо підвищену кількість поліморфних змін гетерохроматинових блоків та зміни ядерцевоорганізованих районів у плодів жінок груп високого ризику, які скеровані на пренатальну діагностику у зв'язку з ПВР плода.

Таблиця 1.

Розподіл поліморфних варіантів хромосомного набору плода, виявлених при різних показаннях у жінок групи високого ризику.

№ групи	Показання	Обстежено жінок абс.ч. (%)	Виявлено поліморфізмів абс.ч. (%)
1	Біохімічні маркери ХП	1497 (37,9)	26 (1,7)
2	УЗ-маркери ХП	774 (19,6)	12 (1,6)
3	Вік вагітної	1078 (27,3)	21 (1,9)
4	ПВР плода	598 (15,2)	14 (2,3)
Загальна кількість		3947	73 (1,8)

Також, звертає на себе увагу і той факт, що при аналізі пренатальних діагнозів плодів з поліморфізмом гетерохроматинових регіонів хромосом та ЯОР у 26 (35,6%) з 73 випадків відзначались ПВР та УЗ маркери патологічного розвитку плода.

Особливої уваги заслуговує проблема вивчення інверсії хромосоми 9. Це одна з найпоширеніших структурних збалансованих перебудов. Якщо брати до уваги метацентричні та субметацентричні хромосоми, хромосома 9 представляє найвищий ступінь морфологічних варіантів [10].

Незважаючи на те, що перичентричну інверсію хромосоми 9 також вважають хромосомним варіантом, немає однозначної відповіді на запитання, чи може вона призвести до порушення розвитку нащадків носія *inv(9)* після проходження гаметогенезу.

За даними одних авторів у носіїв даної інверсії в процесі гаметогенезу блокується кросинговер, інші вважають, що між нормальним гомологом та перичентрично інвертованою ділянкою може відбутись нерівний кросинговер, при якому має місце втрата та/або подвоєння хромосомного матеріалу [11].

Інший аспект цієї проблеми – ефект гетерохроматинізації, при якому гени, що розміщуються близько до гетерохроматинового блоку, репресуються.

В наших дослідженнях перичентрична інверсія хромосоми 9 була визначена у 0,9% випадків серед 3947 обстежених плодів жінок групи високого ризику.

Каріотиби з *inv(9)* були діагностовані у 8 (23,5%) з 34 плодів при вагітності у жінок після 37 років. В одному з вище зазначених випадків було діагностовано хромосомну патологію плода (47, XXУ, *inv(9)*).

Під час виконання роботи ми діагностували 2 (5,9%) випадки хромосомної патології у плода (транслокантна форма с-ма Дауна, с-м Клайнфельтера), що супроводжувались інверсією хромосоми 9.

За даними ряду авторів, в родинах носіїв *inv(9)* значно частіше відбувається внутрішньоутробна загибель плодів, ніж в родинах носіїв збалансованих транслокацій, причому, в групі батьків дітей з аномаліями розвитку (МПВР, ЗВУР, МАР) та невиношуванням вагітності в анамнезі частота інверсії хромосоми 9 вища за популяційну у 3,8 разів [12]. За нашими даними у 13 (38,2%) з 34 плодів, з пренатально цитогенетично діагностованою інверсією хромосоми 9, було визначено природжені вади та маркери патологічного розвитку плода (таблиця 2).

Таблиця 2.

Випадки пренатально визначеної інверсії 9 хромосоми при природжених вадах та маркерах патологічного розвитку плода.

№ п/п	Пренатальні діагнози	абс. ч. (%)
1	аплазія артерії пуповини	1 (7,69)
2	діафрагмальна кила, гіпоплазія легень	2 (15,39)
3	тетрада Фалло	1 (7,69)
4	атрезія товстої кишки	1 (7,69)
5	ДМШП	1 (7,69)
6	ДМШП, кісти судинних сплетінь	1 (7,69)
7	пієлоектазія правої нирки	1 (7,69)
8	розщелина верхньої губи, щелепи та піднебіння	1 (7,69)
9	кіста загального жовчного протоку	1 (7,69)
10	розширення комірцевого простору	1 (7,69)
11	кісти судинних сплетінь	2 (15,39)
	Всього	13 (38,2)

Цю тему продовжують також постнатальні дослідження інших авторів, що показують високу частоту *inv(9)* (9,33%) в групі дітей з природженими вадами розвитку, дизморфічними рисами або відставанням у психомоторному розвитку [12]. Також були описані і випадки гомозиготного

носіїства інверсії хромосоми 9 (46, XX, *inv(9)* (p11q13) x 2) у фенотипово нормальної жінки з мертвородженням на 28 тижні гестації, а також випадки пренатальної діагностики гомозиготного носійства інверсії 9 у плодів, батьки яких були гетерозиготами по інверсії 9 [15].

Дотогож, в наших дослідженнях звертають на себе увагу 35 (32,7%) випадків, коли хромосомний поліморфізм та інверсію було діагностовано під час проведення пренатальної цитогенетичної діагностики при наявності біохімічних маркерів хромосомної патології плода. Такі хромосомні особливості можуть супроводжуватись хибно-позитивним результатом скринінгу на синдром Дауна у другому триместрі вагітності [16].

**Висновки.** Аналіз 107 випадків пренатальної цитогенетичної діагностики хромосомного

поліморфізму та інверсії хромосоми 9 показав наявність природжених вад та ознак патологічного розвитку у 39 (36,4%) плодів. Ці спостереження поки що не піддаються поясненню з позиції сучасної цитогенетики, що свідчить про необхідність проведення подальших досліджень у цьому напрямку, з метою розробки комплексу профілактичних заходів для попередження розвитку відхилень у пацієнтів з особливостями будови гетерохроматину та ЯОР.

### ЛІТЕРАТУРА.

1. Mitelman F. ISCN 2013: An international system for human cytogenetic nomenclature, L.G. Shaffer, J.McGowan-Jordan, M. Schmid (eds); S.Karger, Basel 2013. – P.1-140.
2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., и др. Исследование вариаций гетерохроматиновых районов хромосом у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции: применение молекулярно-цитогенетических технологий // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №9-4. – С.801-806.
3. Руднік Н., Шевчук Т., Поручинська Т. Роль цитогенетичної діагностики у виявленні хромосомної патології та поліморфізмів хромосом у постнатальному періоді розвитку у Волинській області // *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. РОЗДІЛ IV. Фізіологія людини і тварин*. – 2015. – №2. – с.204-211.
4. Трофимова И.Л., Евдокименко Е.В., Кузнецова Т.В. Особенности митотической активности клеток цитотрофобласта хориона у эмбрионов первого триместра беременности // *Ж. акуш. и жен. болезн.* – 2012. – №3. – с.115-122.
5. Амелина И.В., Анিকেев Р.А. Влияние ядрышкообразующих районов хромосом в формировании соматометрических характеристик человека // *Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания*. – 2014. – №1(2).-с.76-79.
6. Гордиенко И.Ю., Никитчина Т.В., Бадюк В.М., Жайворонок О.А. Пренатальная цитогенетическая диагностика инверсии хромосомы 9 при нормальном и аномальном развитии плода // *Пренатальная диагностика*. – 2010. – №3. – с. 260-263
7. Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М., Нікітчина Т.В. та ін. Ультразвукові маркери хромосомних та структурних аномалій плода в другому триместрі вагітності // *Методичні рекомендації*. – Міністерство охорони здоров'я України, ДУ «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України» – Київ – Харків, 2013. – 36 с.
8. Yamini Sharad Pokale Does a Heterochromatic variant affect the Human Reproductive outcome? // *Research Journal of Recent Sciences*. – 2015.- Vol. 4(IYSC-2015).-p. 108-113.
9. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьев И.В. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты./М.: «Медпрактика-М». – 2008. – С.131-155.
10. Kosyakova et al.: Heteromorphic variants of chromosome 9 // *Molecular Cytogenetics*. – 2013.-№ 6.-p.14-25
11. Joseph-George A.M., He Y, Marshall C.R. et al. Euchromatic 9q13-q21 duplication variants are tandem segmental amplifications of sequence reciprocal to 9q13-q21 deletions. // *J Med Genet*. – 2011. – Vol.48(5). – p.317-322.
12. Baghbani F., Mirzaee S., Hassanzadeh-Nazarabadi M. Association of heteromorphism of chromosome 9 and recurrent abortion (ultrasound diagnosed blighted ovum): A case report.// *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. – 2014.-№12(5):357-360.
13. Šípek A.Jr., Panczak A. et.al. Pericentric Inversion of Human Chromosome 9 Epidemiology Study in Czech Males and Females // *Folia Biol (Praha)*. – 2015. – Vol. 61(#4). –p.140-146.
14. Wang J-C, Boyar F.Z. Chromosomal microarray analysis as the first-tier test for the identification of pathogenic copy number variants in chromosome 9 pericentric regions and its challenge. // *Molecular Cytogenetics*. – 2016. – №9. – p.64-72.
15. Mohit Kumar, Atul Thatai, Shilpa S. Chapadgaonkar. Homozygosity and heterozygosity of the pericentric inversion of chromosome 9 and its clinical impact. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2012. – vol.6. – p.816-820.
16. Kumavat Shailesh Unexpected Prenatal Cytogenetic Results in Positive Maternal Serum Screening Cases. // *International Research Journal of Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 2(11). – p.1-4.

*Т.В. Никитчина, И.Ю. Гордиенко, О.М. Тарапурова, О.О. Ващенко*

**ПОЛИМОРФИЗМЫ И ИНВЕРСИИ ХРОМОСОМ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ  
ПАТОЛОГИИ ПЛОДА**

**Резюме.** В статье проведен теоретический анализ и обобщение результатов собственного опыта относительно пренатального определения хромосомных вариантов. Среди 3947 пренатально цитогенетически обследованных плодов определено 73 (1,8%) случая хромосомного полиморфизма, а также 34 (0,9%) случая перичентрической инверсии хромосомы 9. В 35,6% случаев определенных полиморфизмов и 38,2% случаев перичентрической инверсии диагностированы врожденные пороки или признаки патологического развития плода.

**Ключевые слова:** кариотип; пренатальная диагностика; инверсии; полиморфизм хромосом.

*T.V. Nikitchyna, I.Yu. Gordienko, O.M. Tarapurova, O.O. Vashchenko*

**POLYMORPHISMS AND INVERSIONS OF CHROMOSOMES IN PRENATAL DIAGNOSIS  
OF FETAL PATHOLOGY**

**Resume.** In the article the theoretical analysis and generalization of the results of the own experience regarding prenatal diagnostics of chromosome variants was carried out. The prenatal chromosomal analysis among the 3947 fetuses was carried out, 73 (1,8%) cases of chromosomal polymorphism, and 34 (0,9%) cases of pericentric inversion of chromosome 9 was identified. There were diagnosed birth defects or signs of abnormal fetal development in 35,6% cases of identified polymorphisms and 38,2% cases of pericentric inversion.

**Keywords:** karyotype; prenatal diagnostics; chromosomal polymorphism; inversions.

Надійшло до редакції 30.11.2018р.  
Підписано до друку 21.12.2018р.