

Мінливість каріотипу дітей із синдромом Дауна, які проживають в Одеській області

Н. В. Кульбачук^{1,B,C}, С. В. Матвіюк^{1,B,F}, С. В. Білоконь^{2,C,E}, О. Л. Січняк^{1D}*^{2,A,C,D}

¹Спеціалізований медико-генетичний центр на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, Україна, ²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – аналіз частоти цитогенетичних варіантів синдрому Дауна у хворих в Одесі та області, а також виявлення поєднаних аномалій каріотипу.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили у 2013–2018 рр. в Одеському спеціалізованому медико-генетичному центрі. Групу дослідження формували з пацієнтів із цитогенетично підтвердженим синдромом Дауна. Хромосоми забарвлювали GTG-методом, ідентифікували згідно з ISCN 2013.

Результати. Серед хворих на синдром Дауна в 93,9 % випадків виявили повну трисомію-21, у 3,7 % – транслокаційну форму, у 2,4 % – мозаїчну форму. Подібні результати встановили під час аналізу популяцій, які належать до різних етнічних і расових груп. Повна трисомія-21 супроводжувалася хромосомними перебудовами інших хромосом або додатковими модифікаціями хромосоми 21, найчастіше спостерігали зміни гетерохроматину у хромосомі 9, додатковий гетерохроматин виявили в обох плечах хромосоми 1 та в довгому плечі хромосоми 21 – 5,5 % досліджених каріотипів; збільшення розмірів супутників на хромосомах 14, 15 і, найчастіше, 21, появу додаткових супутників на хромосомі 2 – 3,6 % досліджених каріотипів; делецією у хромосомі 6, що залучена у транслокацію з хромосомою 13. Транслокаційні форми включали робертсонівські транслокації між хромосомами 21 і 21, 14 і 21, а також транслокації між хромосомами 21 і 21, 21 і 22. Пацієнти з мозаїчною формою хвороби мали по дві клітинні лінії: з нормальним каріотипом (15–67 % досліджених клітин) і повною трисомією-21 без додаткових хромосомних аномалій (33–85 % досліджених клітин).

Висновки. У хворих на синдром Дауна з цитогенетично підтвердженим діагнозом співвідношення основних варіантів подібне до багатьох досліджених популяцій. Виявили додаткові зміни каріотипу, що можуть бути і варіантом норми, і обтяжувати перебіг хвороби. Це зумовлює необхідність наступних досліджень перебігу хвороби в таких пацієнтів.

Ключові слова: синдром Дауна, цитогенетичні варіанти, супутні аномалії каріотипу.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 77-82

*E-mail: a.sechnyak@onu.edu.ua

The karyotype variability in children with Down syndrome from the Odesa region

N. V. Kulbachuk, S. V. Matviiuk, S. V. Bilokon, O. L. Sechnyak

The aim of the work is to analyze the frequency of cytogenetic variants of Down syndrome among patients in Odesa and the region, as well as to identify combined karyotype anomalies.

Materials and methods. Studies were conducted between 2013–2018 years in Odesa Specialized Medical Genetic Center. The experimental group was formed of patients with cytogenetically confirmed Down syndrome. Chromosomes were painted according to GTG method and identified according to ISCN 2013.

Results. Among patients with Down syndrome, in 93.9 % of cases complete trisomy 21 was observed, the translocation form was in 3.7 %, and the mosaic form was in 2.4 %. Similar results were revealed in the analysis of populations belonging to different ethnic and racial groups. Complete trisomy 21 was accompanied by chromosome rearrangements of other chromosomes or additional modifications of chromosome 21. Changes in the heterochromatin in chromosome 9 were more frequently observed. In total, 5.5 % of examined karyotypes were found with additional heterochromatin in both arms of chromosome 1 and in the long arm of chromosome 21. An increase in the size of satellites in chromosomes 14, 15 and more often 21, as well as the appearance of additional satellites in chromosome 2 represented 3.6 % of the total examined karyotypes. A deletion on chromosome 6 involved in translocation with chromosome 13 also was found. Translocation forms included Robertsonian translocations involving chromosomes 21 and 21, 14 and 21, as well as translocations involving chromosomes 21 and 21, 21 and 22. Patients with a mosaic form of the disease had two cell lines: with a normal karyotype (15–67 % of the studied cells) and with complete trisomy 21 without additional chromosomal abnormalities (33–85 % of the studied cells).

Conclusions. Among patients with cytogenetically confirmed diagnosis of Down syndrome, the ratio of the main variants was similar to many populations studied. At the same time, additional changes in the karyotype were identified which can either be a variant of the norm or aggravate the course of the disease. This requires further studies of the disease course in such patients.

Key words: Down syndrome, cytogenetic variants, concomitant karyotype abnormalities.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 77-82

Изменчивость каріотипа детей с синдромом Дауна, проживающих в Одесской области

Н. В. Кульбачук, С. В. Матвиюк, С. В. Белоконь, А. Л. Сечняк

Цель работы – анализ частоты цитогенетических вариантов синдрома Дауна у больных в Одессе и области, а также установление сочетанных аномалий каріотипа.

Ключевые слова: синдром Дауна, цитогенетические варианты, сопутствующие аномалии кариотипа.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 77-82

Материалы и методы. Исследования провели в 2013–2018 гг. в Одесском специализированном медико-генетическом центре. Исследуемую группу формировали из пациентов с цитогенетически подтвержденным синдромом Дауна. Хромосомы окрашивали GTG-методом, идентифицировали согласно ISCN 2013.

Результаты. Среди больных синдромом Дауна в 93,9 % случаев отмечена полная трисомия-21, в 3,7 % – транслокационная форма, в 2,4 % – мозаичная форма. Подобные результаты получены при анализе популяций, относящихся к различным этническим и расовым группам. Полная трисомия-21 сопровождалась хромосомными перестройками других хромосом или дополнительными модификациями хромосомы 21, чаще наблюдали изменения гетерохроматина в хромосоме 9, дополнительный гетерохроматин обнаружен в обоих плечах хромосомы 1 и в длинном плече хромосомы 21 – всего 5,5 % исследованных кариотипов; увеличение размеров спутников на хромосомах 14, 15 и, чаще, 21, а также появление дополнительных спутников на хромосоме 2 – в общем 3,6 % исследованных кариотипов; делеция в хромосоме 6, которая вовлечена в транслокацию с хромосомой 13. Транслокационные формы включали Робертсоновские транслокации между хромосомами 21 и 21, 14 и 21, а также транслокации между хромосомами 21 и 21, 21 и 22. Пациенты с мозаичной формой болезни имели по две клеточные линии: с нормальным кариотипом (15–67 % исследованных клеток) и с полной трисомией-21 без дополнительных хромосомных аномалий (33–85 % исследованных клеток).

Выводы. Среди больных синдромом Дауна с цитогенетически подтвержденным диагнозом соотношение основных вариантов подобно многим исследованным популяциям. Установлены дополнительные изменения кариотипа, которые могут быть и вариантом нормы, и отягощать течение болезни. Это требует дальнейших исследований течения болезни у таких пациентов.

Надзвичайно актуальною залишається проблема вроджених вад розвитку, що протягом останніх років посідають чільне місце серед причин смертності малюків (20–35 %). Синдром Дауна – найчастіша аутосомна анеуплоїдія серед життєздатних новонароджених. Здебільшого синдром Дауна є результатом наявності додаткової копії хромосоми 21 у всіх клітинах. Основну частку (до 95 %) становлять випадки повної трисомії 21 через нерозходження хромосом у мейозі. Транслокаційні варіанти (D/21 і G/21) становлять 4,0–6,8 %, 50 % із них успадковуються від батьків-носіїв, інші – транслокації *de novo*. Мозаїки внаслідок митотичного нерозходження хромосом після запліднення становлять у середньому 2,2 % [1]. Останнім часом чималу увагу приділяють частоті виявлення синдрому та його цитогенетичним варіантам у різних популяціях [2–5]. Показано суттєве варіювання в різних популяціях як частоти діагностування хвороби, так і частоти виявлення цитогенетичних варіантів синдрому Дауна й інших змін кариотипу.

Мета роботи

Аналіз частоти цитогенетичних варіантів синдрому Дауна у хворих в Одесі та області, а також виявлення поєднаних аномалій кариотипу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали з 2013 до 2018 рр. в Одеському спеціалізованому медико-генетичному центрі. Групу дослідження формували з новонароджених Одеської області, які були направлені на кариотипування через припущення про наявність різних спадкових хвороб, для яких показане кариотипування, як-от для підтвердження діагнозу синдрому Дауна. У групу залучали пацієнтів, в яких цитогенетично підтверджено синдром Дауна.

Для кариотипування використовували культуру лімфоцитів периферичної крові. Кров брали з периферичної вени, додавали 500 од. гепарину (Pharmex). Гепаринізовану кров поміщали у флакони з поживним середовищем РВ-мах (Gibco). Культивували впродовж трьох діб при +37 °С. Протягом останньої години культивування поділи зупиняли додаванням колхіцину

(ACROS Organics, кінцева концентрація 0,2 мкг/мл). Фіксацію здійснювали сумішшю етанолу та крижаної оцтової кислоти (3:1). Препарати готували розкrapуванням клітинної суспензії. Хромосомні препарати забарвлювали GTG-методом [6] з використанням фосфатного буфера рН 6,8 (Gibco), трипсину 0,25 % (1X) (Gibco) і барвника KaryoMAX Giemsa Stain (Gibco). Препарати досліджували на мікроскопі Olympus BX 41 з використанням камери Jenoptik ProgRes MF та програми ВідеоТест-Каріо 3.1 для попередньої ідентифікації. Рештково хромосоми ідентифікували згідно з ISCN 2013 [7]. Результати опрацювали статистично [8], обраховуючи середні значення та похибки середніх для даних альтернативної мінливості.

Результати

За період 2013–2018 рр. для медико-генетичного консультування та кариотипування в Одеський спеціалізований медико-генетичний центр звернулися 3552 пацієнти, у 165 осіб цитогенетично підтверджено наявність синдрому Дауна (104 хлопчики та 61 дівчинка) (табл. 1).

Аналіз кариотипів хворих на синдром Дауна показав: у 93,9 % випадків (155 осіб) спостерігали регулярну форму захворювання, або повну трисомію-21. Серед інших варіантів 3,7 % становила транслокаційна форма, 2,4 % – мозаїчна форма. Повна форма трисомії-21 супроводжувалася хромосомними перебудовами інших хромосом або додатковими модифікаціями 21 хромосоми.

Найчастіше спостерігали зміни гетерохроматину у хромосомі 9 і в короткому, і в довгому плечах, в обох плечах хромосоми. Виявили один випадок додаткового гетерохроматину в обох плечах хромосоми 1, один – в довгому плечі хромосоми 21.

Інший варіант мінливості кариотипу – поява збільшених спутників на низці хромосом: 14, 15 (рис. 1) і, найчастіше, у 21, а також поява додаткових спутників на хромосомі 2.

Транслокаційні варіанти включали Робертсонівські транслокації між хромосомами 21 і 21, 14 і 21, а також транслокації між хромосомами 21 і 21, 21 і 22.

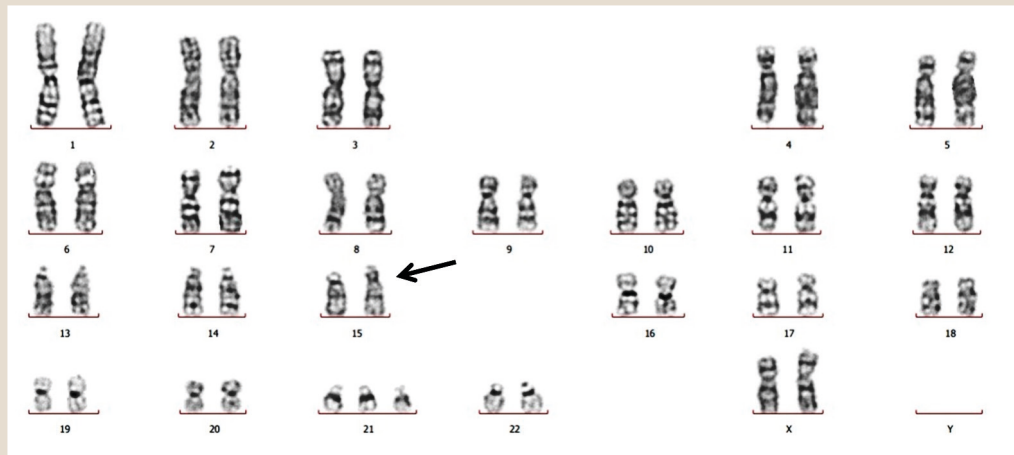


Рис. 1. Кариограма хворої на синдром Дауна дівчинки (проста трисомія-21) із супутньою аномалією – 15ps+. Об'єктив ×100, окуляр ×10.

Виявили просту повну трисомію з додатковими перебудовами інших хромосом, зокрема делецію в 6 хромосомі, яка до того ж залучена у транслокацію з 13 хромосомою.

Серед пацієнтів, в яких діагностували мозаїчну форму хвороби, – четверо хлопчиків та одна дівчинка. Усі мали по дві клітинні лінії: з нормальним кариотипом (15–67 % досліджених клітин) і з повною трисомією 21 без додаткових хромосомних аномалій (33–85 % досліджених клітин).

Обговорення

Виявлені частоти основних цитогенетичних варіантів синдрому Дауна подібні до тих, що встановлені в різних популяціях, які належать до різних етнічних і расових груп [9–12]. Проте припускали наявність відмінностей цитогенетичних варіантів синдрому в різних етнічних групах [13], однак у цій роботі група дослідження складалася з осіб, які мали фенотип, характерний для синдрому Дауна, але 20 % мали нормальний кариотип.

Варіювання за розмірами гетерохроматинових блоків у хромосомах людини – доволі поширене явище. У хромосомах із великими блоками конститутивного гетерохроматину (1, 9, 16 і Y) часто виявляють такі варіації, до яких належать і збільшення (qh+), і зменшення (qh–) розмірів гетерохроматинових блоків, і навіть інверсію всього блока гетерохроматину, як-от у хромосомі 9 [14]. Найпоширенішим варіантом інверсії є inv(9)(p12q13) [7]. Варіювання вмісту гетерохроматину в багатьох випадках вважають варіантом норми [7], однак може бути зумовлене й інверсіями, внаслідок чого ділянки еухроматину, що опинилися поряд із гетерохроматиновими регіонами, також спіралізуються. Інверсії потенційно небезпечні, оскільки вони можуть перешкоджати спарюванню мейотичних хромосом. У низці робіт припускають наявність асоціації інверсій у хромосомі 9 з окремими клінічними діагнозами. Є думка про підвищений ризик появи нащадків із синдромом Дауна в носіїв цієї аномалії [15], а також про звичні аборти в жінок із цією хромосомною перебудовою [16], порушення сперматогенезу в чоловіків [17]. Повідомляють про наявність інверсії за хромосомою 9 у хворих на синдром Кляйнфельтера (47, XXY, inv(9)) і транслокаційну форму синдрому Дауна, в родинах носіїв

Таблиця 1. Кариотипи дітей із синдромом Дауна

Хлопці		Дівчата	
Кариотип	Кількість	Кариотип	Кількість
Проста повна трисомія			
47,XY,+21	89	47,XX,+21	50
Проста повна трисомія з додатковою варіацією гетерохроматину			
47,XY,+21,1ph+gh+	1	47,XX,+21,9ph+	1
47,XY,+21,9ph+	2	47,XX,+21,9ph+qh+	1
47,XY,+21,9qh+	1	–	–
47,XY,+21,9ph+qh+	2	–	–
47,XY,+21qh+	1	–	–
Проста повна трисомія з додатковою варіацією супутникових ділянок			
47,XY,+21,2ps+	1	47,XX,+21,14ps+	1
47,XY,+21ps+	1	47,XX,+21,15ps+	1
–	–	47,XX,+21ps+	2
Проста повна трисомія з додатковими перебудовами інших хромосом			
–	–	47,XX,der(6)del(6)(q11)t(6;13)(q11;q10),+21	1
Транслокаційні форми			
46,XY,t(21;21)(q10;q10),+21	1	46,XX,t(21;21)(q10;q10)+21	2
46,XY,der(21)t(21;22)(q10;q10),+21	1	46,XX,rob(21;21),+21	1
46,XY,rob(14;21),+21	1	–	–
Мозаїчні форми			
mos:47,XY,+21[23]/46,XY[4]	1	mos:47,XX,+21[20]/46,XY[4]	1
mos:47,XY,+21[10]/46,XY[20]	1		
mos:47,XY,+21[5]/46,XY[10]	1		
Загалом	104		61

inv(9) значно частіше відбувається внутрішньоутробна загибель плодів, у плодів із пренатально цитогенетично діагностованою інверсією хромосоми 9 визначено природжені вади та маркери патологічного розвитку [18].

Можливий механізм патологічного впливу перичентричної інверсії 9 хромосоми та інших варіантів гетерохроматину може бути пов'язаний із міжхромосомним ефектом, що призводить до аномального поділу мейотичних клітин і розвитку дисомних гамет [14]. Однак Н. В. Ковальова [19] з'ясувала: хоча носії збалансованих взаємних транслокацій (крім Робертсонівських) або інверсій мають підвищений ризик появи нащадків із трисомією 21, ці результати не підтверджують наявність міжхромосомного ефекту у звичайному сенсі, тобто як вплив хромосомної перебудови на сегрегацію інших хромосом при мейозі в носія. Автори роботи [20] заперечують наявність

міжхромосомного ефекту, принаймні в досліджуваній групі: носії збалансованих інверсій хромосом не мали вищих показників анеуплоїдії для хромосом, які не брали участі в інверсії, порівняно з контрольними групами.

Як відомо, супутники є відображенням ядра ядра в метафазі мітозу, а отже свідченням активної роботи генів рДНК. У роботі [21] з'ясували: кількість активних рибосомних генів у носіїв хромосомних аномалій – 119–190 копій, у середньому – 151 на диплоїдний геном. Тільки в цих межах може підтримуватися клітинний гомеостаз і життєздатність організму. Майже 10 % ембріонів із синдромом Дауна гинуть через надлишок активних рибосомних генів. Доза таких генів впливає і на життєздатність хворих із синдромом Дауна після народження: в новонароджених вона становила 139–194 копій ($\sigma^2 = 3,59$), а в пацієнтів віком 10–40 років – 152–190 ($\sigma^2 = 1,55$) з однаковими середніми [21]. Можливо, це пов'язано з втратою правильної регуляції активності та процесингу рДНК після ампліфікації [22].

Проста повна трисомія з додатковими перебудовами інших хромосом також не унікальна. У фаховій літературі описано випадки пацієнтів зі сполученням повної трисомії 21 із міжхромосомними перебудовами: транслокації $t(9;14)$, $t(12;22)pat$, а також перичентричної інверсії $inv(7)(p12q21.1)mat$ [3].

Виявлені транслокації також характерні для синдрому Дауна. Повідомляють, що при транслокаціях найчастіше відбувається обмін між негомологічними хромосомами: дві різні хромосоми групи D (13–15), дві різні хромосоми групи G (21 і 22) або по одній хромосомі з груп D і G [23]. За даними різних авторів, 30–50 % транслокаційних форм успадковується від фенотипово здорових батьків-носіїв збалансованих транслокацій, які мають 45 хромосом. У таких осіб одна з хромосом складається ніби з двох частин і містить генетичний матеріал відсутньої хромосоми. Інша частка транслокаційних форм синдрому Дауна – транслокації, що виникли *de novo* [1]. У роботі [4] виявили транслокації $gob(14;21)$ і $gea(21;21)$, які автори визначають як *de novo*, оскільки батьки цих пацієнтів мали нормальний каріотип.

Транслокації можуть впливати на активність і рівень експресії генів рДНК, що може позначатися на життєздатності їхніх носіїв [11]. Як відомо, в нормальному каріотипі людини супутники мають акроцентричні хромосоми груп D і G. Дослідження транслокації $gob(13;14)$ показало: дериватна хромосома утворена за участі лише q-плечей вихідних хромосом, а отже такі транслокації можуть впливати на кількість супутників. Оцінювання кількості активних NOR показало наявність 8 з 10 можливих, тобто всі наявні NOR активні. Аналіз експресії рРНК показав: у носіїв транслокації рівні експресії 5S, 18S і 28S рРНК підвищені в 7–10 разів порівняно з контролем [24]. Отже, і поява додаткових супутників, і їхня втрата внаслідок транслокацій урешті впливають на рівень експресії генів рДНК і можуть бути додатковим фактором, що ускладнює перебіг хвороби.

Виявлена в цьому дослідженні частота мозаїчних форм хвороби збігається з результатами дослідження багатьох інших популяцій [9–12], утім слід відзначити: насправді мозаїчних форм виявили б більше, якби у дослідженні використовували кілька зразків тканин пацієнтів, однак на такі дослідження не погоджуються

батьки хворих. Крім того, мозаїчні форми виявляють не в усіх популяціях. П'ятнадцятирічні дослідження, здійснені в Орловській області РФ, виявили тільки дві форми синдрому Дауна: повну трисомію (94 %) і транслокаційну (6 %) [2]. Утворення мозаїчних форм пов'язують із помилками ембріогенезу [1], однак виявили також ознаки впливу раніших порушень. Описано крайній випадок мозаїцизму – дискордантна трисомія-21 монозиготного близнюка. Помилки роз'єднання хромосом у презиготичному материнському мейозі призвели до утворення зиготи з трисомією-21. Наступні події під час дроблення спричинили формування двох ембріонів: один – із трисомією-21, інший – із нормальним каріотипом, хоча його плагента була мозаїчною [25].

Оскільки синдром Дауна зумовлений трисомією аутосоми, то співвідношення хворих за статтю має бути близьким до 1:1. У докладному огляді Н. В. Ковальової [26] на основі аналізу 62 джерел, в яких досліджено осіб різних вікових груп за 1962–2001 рр., встановлена варіація співвідношення чоловіча стать vs. жіноча стать у межах 0,88–1,62. У нашому дослідженні це співвідношення становило 1,70 (104:61). З огляду на кількість пацієнтів у групі дослідження, це суттєве відхилення. Вважають [26], що смертність після народження в осіб обох статей однакова. Втім треба зважати на те, що до 60 % усіх зачаття не реалізуються у вагітність [1]. Отже, яка насправді диференційна смертність зигот із синдромом Дауна (так само як і з іншими захворюваннями), не відомо.

Висновки

1. Частка хворих на синдром Дауна серед каріотипованих пацієнтів – 4,6 %. Аналіз каріотипів хворих на синдром Дауна показав, що у 93,9 % випадків спостерігали просту повну трисомію-21. Серед інших варіантів синдрому Дауна 3,7 % становила транслокаційна форма, 2,4 % – мозаїчна форма.

2. Повна форма трисомії-21 супроводжувалася також хромосомними перебудовами інших хромосом (1, 2, 6, 14, 15) або додатковими модифікаціями 21 хромосоми. Транслокації включали 6, 14, 21 і 22 хромосоми. У пацієнтів із мозаїчною формою хвороби трисомні клононі становили 33–85 % досліджених клітин.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені додаткові зміни каріотипу, які можуть бути і варіантом норми, й обтяжувати перебіг хвороби. Це потребує наступних досліджень перебігу хвороби в таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.09.2020

Відомості про авторів:

Кульбачук Н. В., магістр, біолог, Спеціалізований медико-генетичний центр на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООП, Україна, ORCID ID: [0000-0003-2562-8673](https://orcid.org/0000-0003-2562-8673)

Матвіюк С. В., лікар-генетик вищої категорії, зав. Спеціалізованого медико-генетичного центру на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, Україна. ORCID ID: [0000-0002-2023-1709](https://orcid.org/0000-0002-2023-1709)

Білоконь С. В., канд. біол. наук, доцент каф. генетики та молекулярної біології, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3375-1989](https://orcid.org/0000-0003-3375-1989)

Січняк О. Л., канд. біол. наук, доцент каф. генетики та молекулярної біології, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7014-3053](https://orcid.org/0000-0002-7014-3053)

Information about authors:

Kulbachuk N. V., Master of Biology, Biologist, Specialized Medical Genetic Center based on Communal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Children's Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council, Ukraine.

Matviuk S. V., MD, Clinical geneticist of higher category, Head of the Specialized Medical Genetic Center based on Communal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Children's Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council, Ukraine.

Bilokon S. V., PhD, Associate Professor of the Department of Genetics and Molecular Biology, Odesa I. I. Mechnikov National University, Ukraine.

Sechnyak O. L., PhD, Associate Professor of the Department of Genetics and Molecular Biology, Odesa I. I. Mechnikov National University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кульбачук Н. В., магистр, биолог, Специализированный медико-генетический центр на базе КНП «Одесская областная детская клиническая больница» ООС, Украина.

Матвиук С. В., врач-генетик высшей категории, зав. Специализированным медико-генетическим центром на базе КНП «Одесская областная детская клиническая больница» ООС, Украина.

Белоконь С. В., канд. биол. наук, доцент каф. генетики и молекулярной биологии, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Украина.

Сечняк А. Л., канд. биол. наук, доцент каф. генетики и молекулярной биологии, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Украина.

Список літератури

- [1] Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика. 4-е изд. доп. и перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 592 с.
- [2] Динамика частоты синдрома Дауна у детей Орловской области, клинические варианты патологии, медико-психологическое сопровождение / Д. В. Кукущкин, Т. Н. Васина, Е. Н. Толмачёва, С. Н. Ставцева. *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2015. № 6. С. 331-333.
- [3] Редкие формы синдрома Дауна: цитогенетические и клинические характеристики, медико-генетическое консультирование / Н. В. Румянцева и др. *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности* : сб. науч. тр. Минск : Медисонт, 2017. Вып. 10. С. 298-302. http://www.medcenter.by/documents-downloads/publicacii/akusherstvo-ginekologiya/rnpcmd_2017_10.pdf
- [4] Down syndrome: a cytogenetic study in North Indian population / P. Pandey, R. K. Verma, N. Kumar, S. Koonwar. *Biomedical Research*. 2018. Vol. 29. Issue 19. P. 3556-3560. <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-415>
- [5] Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011-2017 гг. / Н. С. Демикова и др. *Педиатрия*. 2019. Т. 98. № 2. С. 43-48. <https://pediatrjournal.ru/archive?show=369§ion=5485>
- [6] Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб : Издательство Н-Л, 2006. 640 с. <https://www.booksmed.com/biologiya/2446-citogenetika-embrionalnogo-razvitiya-cheloveka-baranov.html>
- [7] ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclatures / ed. : L. G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. Basel : Karger, 2013. 140 p.
- [8] Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва : Практика, 1999. 459 с.

- [9] 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*. 2015. № 2. С. 204-211. <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2015-302-204-211>
- [10] Belmokhtar F., Belmokhtar R., Kerfouf A. Cytogenetic study of down syndrome in Algeria: Report and review. *Journal of Medical Sciences*. 2016. Vol. 36. Issue 2. P. 46-52. <https://doi.org/10.4103/1011-4564.181526>
- [11] Cytogenetic Analysis of Down Syndrome / G. S. Kadakol, R. S. Bulagouda, S. V. Patil, I. Bagoji. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*. 2019. Vol. 5. Issue 1. P. 37-40. <https://doi.org/10.31878/ijcbr.2018.51.10>
- [12] Cytogenetic, epidemiological and clinical profile of children with Down syndrome in Karnataka / S. Krishnaveni, K. R. Asha, P. S. Lakshmi, S. K. Jayarama. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2018. Vol. 67. Issue 2. P. 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.jasi.2018.11.001>
- [13] Phenotypes and Congenital Anomalies of Down Syndrome In Manipur / T. Daime, V. Sinam, T. N. Singh, N. D. Devi. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015. Vol. 14. Issue 5. P. 1-9. <https://doi.org/10.9790/0853-14550109>
- [14] Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure / A. Jr. Šipek et al. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014. Vol. 29. Issue 2. P. 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.021>
- [15] Pericentric inversion of chromosome 9: prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction / A. Serra et al. *American Journal of Medical Genetics*. 1990. Vol. 37. Issue S7. P. 162-168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370733>
- [16] Ceylan G., Ceylan C., Yuce H. A rare seen case with homozygosity for pericentric inversion of chromosome 9 and primary infertility. *American Journal of Case Reports*. 2008. Vol. 9. P. 385-388.
- [17] Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности / Н. Ю. Сафина и др. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018. Т. 19. № 2. С. 40-51. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51>
- [18] Поліморфізми та інверсії хромосом в пренатальній діагностиці патології плода / Т. В. Нікітчина, І. Ю. Гордієнко, О. М. Тарапурова, О. О. Ващенко. *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. 2018. № 2. С. 34-38.
- [19] Ковалева Н. В. Повышенный риск трисомии 21 у потомства носителей сбалансированных перестроек аутосом, не вовлекающих хромосому 21, не обусловлен межхромосомным эффектом. *Генетика*. 2013. Т. 49. № 2. С. 259-268. <http://dx.doi.org/10.7868/S0016675812110045>
- [20] Infertility patients with chromosome inversions are not susceptible to an inter-chromosomal effect / D. Young et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019. Vol. 36. Issue 3. P. 509-516. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1376-1>
- [21] Effects of the copy number of ribosomal genes (genes for rRNA) on viability of subjects with chromosomal abnormalities / N. A. Lyapunova et al. *Gene*. 2017. Vol. 611. P. 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.027>
- [22] Alteration of rRNA gene copy number and expression in patients with intellectual disability and heteromorphic acrocentric chromosomes / I. S. Kolesnikova et al. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018. Vol. 19. Issue 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.08.010>
- [23] A rare balanced parental t (21q; 21q) Robertsonian translocation that results in Down syndrome in all viable pregnancies / S. Vikraman et al. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2015. Vol. 4. Issue 2. P. 514-517. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150451>
- [24] Robertsonian translocation 13/14 associated with rRNA genes overexpression and intellectual disability / A. A. Dolskiy et al. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018. Vol. 19. Issue 2. P. 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.11.002>
- [25] Monozygotic twins discordant for trisomy 21: Discussion of etiological events involved / Y. L. Chang et al. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 56. Issue 5. P. 681-685. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.019>
- [26] Ковалева Н. В. Соотношение полов при болезни Дауна. *Цитология и генетика*. 2002. Т. 36. № 6. С. 54-69. <http://cytgen.com/ru/2002/54-69N6V36.htm>

References

- [1] Bochkov, N. P., Puzyrev, V. P., & Smirnikhina, S. A. (2015). *Klinicheskaya genetika [Clinical genetics]* (4th ed.). GEOTAR-Media. [in Russian].
- [2] Kukushkin, D. V., Vasina, T. N., Tolmacheva, E. N., & Stavtseva, S. N. (2015). Dinamika chastoty sindroma Dauna u detei Orlovskoi oblasti, klinicheskie varyanty patologii, mediko-psikhologicheskoe soprovod-

- zhdenie [Dynamics of frequency of Down's syndrome in children of Orel region, clinical variants of pathology, medical and psychological support]. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta*, (6), 331-333. [in Russian].
- [3] Rumiantseva, N. V., Khurs, O. M., Golovataya, E. I., Zobikova, O. L., Padiashchuk, L. V., Zubko, Y. A., Yaroshevich, E. Y., Popkova, V. N., Egorova, T. M., Gromyko, O. A., & Naumchik, I. V. (2017). Redkie formy sindroma Dauna: tsitogeneticheskie i klinicheskie kharakteristiki, mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie [Down syndrome rare forms: cytogenetical and clinical characteristics, genetic counseling]. *Sovremennye perinatal'nye meditsinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti*. Collection of scientific papers. (Vol. 10. pp. 298-302). Medisont. http://www.medcenter.by/documents-downloads/publicacii/akusherstvo-ginekologiya/rmpcmd_2017_10.pdf [in Russian].
- [4] Pandey, P., Verma, R. K., Kumar, N., & Koonwar, S. (2018). Down syndrome: a cytogenetic study in North Indian population. *Biomedical Research*, 29(19), 3556-3560. <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-415>
- [5] Demikova, N. S., Podolnaya, M. A., Lapina, A. S., Volodin, N. N. & Asanov, A. Yu. (2019). Dinamika chastoty trisomii 21 (sindroma Dauna) v regionakh Rossiiskoi Federatsii za 2011-2017 gg. [Trisomy 21 (Down syndrome) incidence dynamics in the regions of the Russian Federation in 2011-2017]. *Pediatriya*, 98(2), 43-48. <https://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5485> [in Russian].
- [6] Baranov, V. S., & Kuznetsova, T. V. (2006). *Tsitogenetika embrional'no-go razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskie aspekty [Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects]*. Izdatel'stvo N-L. [in Russian]. <https://www.booksmed.com/biologiya/2446-citogenetika-embrionalnogo-razvitiya-cheloveka-baranov.html>
- [7] Shaffer, L. G., McGowan-Jordan, J., & Schmid, M. (Eds.). (2013). *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclatures*. Karger.
- [8] Glants, S. (1999). *Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]*. Praktika. [in Russian].
- [9] Rudnik, N., Shevchuk, T., & Poruchinska T. (2015). Rol tsytohennychnoi diahnostyky u vyjavleni khromosomnoi patolohii ta polimorfizmiv khromosom upostnatalnomu periodi rozvytku u Volynskii oblasti [The Role of Cytogenetic Diagnosis in Villanite Chromosomal Abnormalities and Polymorphisms of Chromosomes in the Postnatal Period of Development in Volyn Region]. *Naukovyi visnyk Skhidnoevropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky*, (2), 204-211. <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2015-302-204-211> [in Ukrainian].
- [10] Belmokhtar, F., Belmokhtar, R., & Kerfouf, A. (2016). Cytogenetic study of down syndrome in Algeria: Report and review. *Journal of Medical Sciences*, 36(2), 46-52. <https://doi.org/10.4103/1011-4564.181526>
- [11] Kadakol, G. S., Bulagouda, R. S., Patil, S. V., & Bagoji, I. (2019). Cytogenetic Analysis of Down Syndrome. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*, 5(1), 37-40. <https://doi.org/10.31878/ijcbr.2018.51.10>
- [12] Krishnaveni, S., Asha, K. R., Lakshmi, P. S., & Jayarama, S. K. (2018). Cytogenetic, epidemiological and clinical profile of children with Down syndrome in Karnataka. *Journal of the Anatomical Society of India*, 67(2), 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.jasi.2018.11.001>
- [13] Daimei, T., Sinam, V., Singh, T. N., & Devi, N. D. (2015). Phenotypes and Congenital Anomalies of Down Syndrome In Manipur. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(5), 1-9. <https://doi.org/10.9790/0853-14550109>
- [14] Šípek, A. Jr., Mihalová, R., Panczak, A., Hřčková, L., Janashia, M., Kaspříková, N., & Kohoutová, M. (2014). Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reproductive BioMedicine Online*, 29(2), 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.021>
- [15] Serra, A., Brahe, C., Millington-Ward, A., Neri, G., Tedeschi, B., Tasone, F., & Bova, R. (1990). Pericentric inversion of chromosome 9: prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction. *American Journal of Medical Genetics*, 37(S7), 162-168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370733>
- [16] Ceylan, G., Ceylan, C., & Yuce, H. (2008). A rare seen case with homozygosity for pericentric inversion of chromosome 9 and primary infertility. *American Journal of Case Reports*, 9, 385-388.
- [17] Safina, N. Yu., Yamandi, T. A., Chernykh, V. B., Akulenko, L. V., Bogolyubov, S. V., Vityazeva, I. I., Ryzhkova, O. P., Stepanova, A. A., Adyan, T. A., Bliznets, E. A., & Polyakov, A. V. (2018). Geneticheskie faktory muzhskogo besplodiya, ikh sochetaniya i spermiologicheskaya kharakteristika muzhchin s narusheniem fertiil'nosti [Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 19(2), 40-51. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51> [in Russian].
- [18] Nikitchyna, T. V., Gordienko, I. Yu., Tarapurova, O. M., & Vashchenko, O. O. (2018). Polimorfizmy ta inversii khromosom v prenatalni diahnostytsi patolohii ploda [Polymorphisms and inversions of chromosomes in prenatal diagnosis of fetal pathology]. *Klinichna henetyka i perynatalna diahnostyka*, (2), 34-38. [in Ukrainian].
- [19] Kovaleva, N. V. (2013). Povyshennyi risk trisomii 21 u potomstva nositelei sbalansirovannykh perestroek autosom, ne vovlekayushchikh khromosomu 21, ne obuslovljen mezhkhromosomnym efektom [Increased Risk of Trisomy 21 in Offspring of Carriers of Balanced Non&Contributing Autosomal Rearrangements Is Not Explained by Interchromosomal Effect]. *Genetika*, 49(2), 259-268. <http://dx.doi.org/10.7868/S0016675812110045> [in Russian].
- [20] Young, D., Klepacka, D., McGarvey, M., Schoolcraft, W. B., & Katz-Jaffe, M. G. (2019). Infertility patients with chromosome inversions are not susceptible to an inter-chromosomal effect. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(3), 509-516. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1376-1>
- [21] Lyapunova, N. A., Porokhovnik, L. N., Kosyakova, N. V., Mandron, I. A., & Tsvetkova, T. G. (2017). Effects of the copy number of ribosomal genes (genes for rRNA) on viability of subjects with chromosomal abnormalities. *Gene*, 611, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.027>
- [22] Kolesnikova, I. S., Dolskiy, A. A., Lemskaya, N. A., Maksimova, Y. V., Shorina, A. R., Graphodatsky, A. S., Galanina, E. M., & Yudkin, D. V. (2018). Alteration of rRNA gene copy number and expression in patients with intellectual disability and heteromorphic acrocentric chromosomes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 19(2), 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.08.010>
- [23] Vikraman, S., Chandra, V., Balakrishnan, B., Batra, M., Kuriakose, R., & Kannoly, G. (2015). A rare balanced parental t (21q; 21q) Robertsonian translocation that results in Down syndrome in all viable pregnancies. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 4(2), 514-517. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150451>
- [24] Dolskiy, A. A., Lemskaya, N. A., Maksimova, Y. V., Shorina, A. R., Kolesnikova, I. S., & Yudkin, D. V. (2018). Robertsonian translocation 13/14 associated with rRNA genes overexpression and intellectual disability. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 19(2), 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.11.002>
- [25] Chang, Y. L., Yi, W. P., Chao, A. S., Chen, K. J., Cheng, P. J., Wang, T. H., & Chang, S. D. (2017). Monozygotic twins discordant for trisomy 21: Discussion of etiological events involved. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(5), 681-685. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.019>
- [26] Kovaleva, N. V. (2002). Sootnoshenie polov pri beznii Dauna [Sex Ratio in Down Syndrome]. *Tsytolohiia i henetyka*, 36(6), 54-69. <http://cytgen.com/ru/2002/54-69N6V36.htm> [in Russian].