

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
**Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

ОДОБРЕНО

Учебно-методическим советом  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России

Протокол № 1/2022  
«25» января 2022 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института медицинского  
образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России

Е.В. Пармон

января 2022 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

**по дисциплине «ОСНОВЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА»  
магистратура по направлению подготовки 06.04.01 Биология  
профиль «Медицинские лабораторные исследования»**

Очная форма обучения

Санкт-Петербург

**Цель изучения дисциплины:** сформировать представления у обучающихся об основных принципах и механизмах реализации наследственной информации на хромосомном уровне.

**Задачи изучения дисциплины:**

1. Знакомство с современными теоретическими основами возникновения наследственных хромосомных болезней.
2. Формирование практических навыков по основным методам классического цитогенетического обследования пациентов.
3. Изучение нормальных и аномальных кариотипов человека.

**ТЕМА 1. МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ХРОМОСОМНАЯ ПАТОЛОГИЯ**

История развития клинической цитогенетики. Открытие модального числа хромосом в кариотипе человека. Разработка методов приготовления препаратов хромосом человека. Открытие основных хромосомных заболеваний человека. Открытие хромосомной патологии в замерших беременностях раннего срока. Разработка методов дифференциального окрашивания хромосом человека. Международная цитогеномная номенклатура хромосом человека. Разработка молекулярно-цитогенетических подходов к изучению кариотипа человека: FISH, mFISH, SKY, MSB, CGH, aCGH. Принципы молекулярно-цитогенетических методик. Строение и функции хромосом человека. Понятие кариотипа человека. Аутосомы и гоносомы, гомологичные и негомологичные хромосомы. Понятие хроматина. Краткая характеристика эухроматиновых и гетерохроматиновых районов хромосом человека. Понятие кариотипирования. Понятие кариограммы хромосом человека. Морфология хромосом человека, центромерный индекс. Понятие сегментов хромосом. Принципы обозначения сегментов вдоль плеч хромосом. Идиограммы хромосом человека. Минимальный уровень дифференциальной окраски хромосом при кариотипировании. Рэперные сегменты хромосом человека для определения уровня разрешения дифференциального окрашивания. Практические рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетических исследований. Основные символы, которые используют при записи формул кариотипа. Понятие полиморфизма хромосом. Полиморфизм сегментов прицентромерного гетерохроматина. Полиморфизм ядрышкообразующих районов акроцентрических аутосом. Методические аспекты цитогенетического анализа при обнаружении полиморфного варианта. Особенности цитогенетического заключения в случае выявления хромосомного варианта. Примеры формул кариотипов с вариантами хромосом. Характеристика полиплоидий. Характеристика анеуплоидий. Механизмы возникновения полиплоидий и анеуплоидий. Характеристика внутривхромосомных перестроек. Характеристика межхромосомных перестроек. Механизмы возникновения структурных перестроек. Сегрегация дериватных хромосом в гаметогенезе у носителей сбалансированных структурных перестроек. Примеры кариотипов с геномными и хромосомными мутациями. Правила записи формул кариотипов при обнаружении геномных и хромосомных мутаций. Понятие мозаицизма хромосом. Ограниченный плацентой мозаицизм и его последствия для развития плода.

**Практическое задание**

Ознакомьтесь с базой данных PubMed. Найдите статьи по хромосомным заболеваниям человека: синдрому Дауна, Патау, Эдварса, Шерешевского-Тернера, трипло-Х, дисомии Y-хромосомы, Клайнфельтера, кошачьего крика. Представьте презентации выполненного анализа по следующим пунктам:

- история открытия
- этиология

- критический район хромосомы (при наличии)
- цитогенетическое разнообразие при синдромах
- примеры формул кариотипов
- клиническое описание синдрома
- диагностика и возможное лечение
- интересные описанные в обнаруженных литературных источниках случаи (case reports).

### **Контрольные вопросы**

1. Изложите основные этапы развития клинической цитогенетики.
2. Расскажите про кариотип человека, его особенности.
3. Дайте характеристику геномных мутаций.
4. Дайте характеристику внутрихромосомных перестроек.
5. Дайте характеристику межхромосомных перестроек.
6. Расскажите правила записи формул кариотипа с геномными и хромосомными мутациями.

### **Темы докладов**

1. Синдромы аутосомных трисомий: этиология и патогенез.
2. Гonosомные синдромы: этиология и патогенез.
3. Хромосомная терапия: редактирование хромосомной и геномной патологии. Клеточные подходы для этиологического лечения триплоидий и анеуплоидий.

## **ТЕМА 2. КАРИОТИПИРОВАНИЕ**

Клинические показания для цитогенетической пренатальной диагностики. Клинические показания для исследования конститутивного кариотипа. Клинические показания для исследования конститутивного кариотипа. Этапы проведения кариотипирования. Особенности преаналитического этапа кариотипирования. Подготовка препаратов метафазных хромосом и интерфазных ядер: прямые и непрямые методы. Дифференциальное и дифференциальное избирательное окрашивание и анализ полученных препаратов. Требования к отбору метафазных пластинок для анализа кариотипа. Рекомендации по минимальному количеству метафазных пластинок/интерфазных ядер, необходимых для проведения кариотипирования и молекулярно-цитогенетического анализа. Принципы обозначения методов дифференциального и дифференциального избирательного окрашивания хромосом. Примеры метафазных пластинок, окрашенных разными методами дифференциального и дифференциального избирательного окрашивания. Запись результатов кариотипирования-выдача ответа пациенту. Рекомендации к оформлению ответа. Рекомендации к хранению препаратов, полученных снимков метафаз, суспензий клеток. Направление на цитогенетическое исследование. Рекомендации к объему работы на должности цитогенетика. Максимально допустимые сроки выполнения кариотипирования в зависимости от причин направления на анализ и вида материала. Рекомендации к максимально допустимой доле невыполненных цитогенетических исследований в зависимости от типа образца и метода приготовления препаратов хромосом. Примеры формул кариотипов и заключений по ним, написанные согласно ICSN и практических рекомендаций. Стандарты и контроль качества цитогенетических исследований. Регламентирующие документы в цитогенетических лабораториях. Сертификат молодёжён в Санкт-Петербурге.

### **Практическое задание**

Изучите алгоритм проведения цитогенетической диагностики при неразвивающейся беременности по видеоуроку, описанному в пособии: Пуппо И. Л., Панина А. Н., Сайфитдинова А. Ф. Подготовка препаратов метафазных хромосом из ворсинчатого

хориона ускоренным прямым методом в практике цитогенетического анализа (с видеоуроком, 2021. Расскажите про алгоритм получения препарата хромосом ускоренным прямым методом.

### **Практическое задание**

Изучите работу программного обеспечения Adobe Photoshop, из открытых источников в интернете. Изучите распределение основных сегментов вдоль плеч хромосом, используя методическое пособие: Пуппо И. Л. Малый практикум по цитогенетике: изучение кариотипа человека. Переработанное и дополненное издание, 2022. Используя Adobe Photoshop, составьте кариограмму нормального кариотипа человека. Используя Adobe Photoshop, составьте кариограмму кариотипа человека с геномной и хромосомной мутациями. Напишите формулу кариотипа, согласно ICSN. Напишите заключение по формулам составленных кариотипов, согласно практическим рекомендациям.

### **Контрольные вопросы**

1. Назовите основные требования к отбору метафазных пластинок для кариотипирования.
2. Опишите основные этапы кариотипирования.
3. Расскажите показания к кариотипированию при проведении пренатальной диагностики.
4. Расскажите показания к кариотипированию при обследовании пар с бесплодием.
5. Перечислите рекомендации к оформлению заключения по цитогенетическому исследованию.

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ**

Одними из первых исследователей, которые определили, что в нормальном кариотипе человека 46 хромосом были

- a
- b) Д. Уотсоном и Ф. Криком
- c) У. Сэттоном и Г. Вальдейер

Хромосомы представляют собой комплекс молекулы

- a  
ДНК и негистоновых белков
- b) и-РНК и гистоновых и негистоновых белков
- c  
ДНК и гистоновых и негистоновых белков (+)

Для мутации по типу Робертсоновской транслокации характерно

- a) центрическое воссоединение q-плеч двух акроцентрических хромосом (+)
- b) обмен фрагментами генетического материала между двумя и более негомологичными хромосомами
- c) удвоение фрагмента генетического материала внутри одной хромосомы

Согласно международной цитогеномной номенклатуре хромосом человека, формулой мужского кариотипа с трисомией хромосомы 13 является

- a
- b

Формула кариотипа 45,X свидетельствует о том, что в клетках имеется мутация по типу

a) трисомии  
b) полисомии

c) моносомии (+)

Формула кариотипа 47,XX,+21 свидетельствует о том, что в клетках имеется мутация по типу

a) трисомии (+)  
b) моносомии  
c)

полисомии

К наиболее частым мутациям, обнаруженным в абортивном материале из самопроизвольных выкидышей первого триместра беременности, относится

a)  
b) полисомии  
c)

Моносомия представляет собой

a)  
b)  
c) диплоидный набор хромосом материнского происхождения

Трисомия представляет собой наличие в кариотипе

a) дополнительной гомологичной аутосомы (+)  
b) диплоидного набора хромосом отцовского происхождения  
c) диплоидного набора хромосом материнского происхождения

Основным механизмом возникновения диандрии является

a) неэффективный блок полиспермии (+)  
b) нарушение митотических делений клеток развивающегося эмбриона  
c) анафазное отставание, затрагивающие одну пару гомологичных хромосом

Центромерный индекс представляет собой отношение

a)  
b)  
c)

Акроцентрические хромосомы представляют собой

a) неравноплечие хромосомы, в которых длина р-плеча значительно превышает длину q-плеча, с центромерным индексом от 30% до 15% (+)

b) неравноплечие хромосомы, в которых длина р-плеча больше длины q-плеча, с центромерным индексом от 45% до 26%

c) неравноплечие хромосомы, в которых длина q-плеча больше длины р-плеча, с центромерным индексом от 45% до 26%

Определение числа и анализ структуры митотических хромосом с использованием дифференциальной окраски, позволяющей идентифицировать все хромосомы набора называется

a) кариотипированием (+)  
b) гаплотипированием  
c)

идиограммой

Графическое изображение кариотипа для количественной и структурной характеристики каждой хромосомы называется

- a
- b
- c) полиморфизмом хромосом

Участок плеча хромосомы между двумя ближайшими маркерами называется

- a
- b) районом хромосомы (+)
- c) R-бэндом

Обозначение сегментов на хромосоме проводится по следующей схеме

- a
- b
- c

хромосома-плечо-район-сегмент (+)

Нормальная изменчивость хромосом набора, которая заключается в различиях между гомологичными хромосомами по отдельным сегментам, районам и даже целым плечам называется

- a
- b) кариотипированием
- c) полиморфизмом хромосом (+)

Для прохождения кроссинговера у носителей Робертсоновских транслокаций между негомологичными аутосомами в профазе I мейоза I хромосомы, участвующие в транслокации образуют

- a
- b) унивалент
- c) квадριвалент
- d) тривалент (+)

Кольцевые хромосомы в формуле кариотипа обозначаются символом

- a
- b
- c

Маркерные хромосомы в формуле кариотипа обозначаются символом

- a) mar (+)
- b) Mar
- c) MAR

Согласно международной цитогеномной номенклатуре хромосом человека, формулой мужского триплоидного кариотипа с одной Y-хромосомой является

- a) 69,XXX
- b) 69,XXY (+)
- c) 92,XXXX

- a
- b
- c

Показанием для проведения исследования конститутивного кариотипа является

- a
- b
- c

Показанием для проведения исследования конститутивного кариотипа у супружеских пар

- a
- b
- c

Периферическую или пуповинную кровь на кариотипирование забирают в пробирку с антикоагулянтом

- a
- b
- c

гепарин (+)

## **ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНОЙ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ УЧЕБНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ, НЕОБХОДИМОЙ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ:**

### **Основная литература:**

Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека.- СПб.: Изд-во Н-Л.. - 2007. – 439 с.

Путшо И. Л. Малый практикум по цитогенетике: изучение кариотипа человека. Переработанное и дополненное издание: учеб.–метод. пособие. 2–е изд. перераб. и доп. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2022. 48 с. ISBN 978–5–7629–2968–4.

Путшо И. Л., Панина А. Н., Сайфитдинова А. Ф. Приготовление препаратов метафазных хромосом из ворсинчатого хориона ускоренным прямым методом в практике цитогенетического анализа (с видеоуроком): учеб.–метод. пособие. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2021. 24 с. ISBN 978–5–7629–2892–2 (РИНЦ).

### **Дополнительная литература:**

1. Gardner, Amor Chromosome abnormalities and genetic counseling. 2018. 1268 p.
2. Кузнецова Т.В., Шилова Н.В., Творогова М.Г., Харченко Т.В., Лебедев И.Н., Антоненко В.Г. Практические рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетических исследований. Медицинская генетика 2019; 18(5): 3-27.

## **ГЛОССАРИЙ**

**Аутосомы** (1-22 пары хромосом) – хромосомы одинаковые и мужчин и женщин.

**Бэнд (сегмент)** – участок хромосомы, отличающийся от соседних по интенсивности окраски (светлая или темная) при использовании соответствующего метода дифференциального окрашивания.

**Геномные мутации** – это изменение числа отдельных хромосом (анеуплоидии) или увеличение хромосомного набора (полиплоидии).

**Делеция** – внутрихромосомная перестройка, которая представляет утрату части хромосомы.

**Идиограмма**— схематическое изображение всех сегментов (бэндов), видимых на хромосоме.

**Заключение**- исчерпывающее описание результата хромосомного исследования и обнаруженных аномалий, понятное неспециалисту.

**Маркерными** принято называть аномальные, неидентифицируемые с помощью методов дифференциального окрашивания хромосомы, которые (в общем) по размерам равны или не превышают размеры хромосомы 20 на одной и той же метафазной пластинке.

**Моносомия** — геномная мутация, связанная с отсутствием одной из гомологичных хромосом.

**Кариотип** — совокупность признаков (число, размеры, форма) полного набора хромосом, присущая клеткам данного биологического вида (видовой кариотип), данного организма (индивидуальный кариотип) или линии (клона) клеток.

**Кариотипирование** — определение числа и анализ структуры митотических хромосом с использованием дифференциальной окраски, позволяющей идентифицировать все хромосомы набора.


**Полиморфизм**- нормальная изменчивость хромосом набора, которая заключается в различиях между гомологичными хромосомами по отдельным сегментам, районам и даже целым плечам.

**Реципрокные транслокации** – взаимный обмен фрагментами между двумя или более негомологичными хромосомами.

**Триплоидия** - это геномная мутация, при которой в кариотипе имеется три гаплоидных набора хромосом.

**Хромосомы**- структурно-функциональные элементы ядра, состоящие из ДНК и белков.

**Центромерный индекс** —это отношение, выраженное в процентах, длины короткого плеча к длине всей хромосомы.

<b>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России</b>		
Сертификат	01D9A9C6655B6ED0000BADF200060002	
Владелец	Пармон Елена Валерьевна	
Действителен	с 28.06.2023 по 28.06.2024	