

Адамның құрсақ ішінде
дамуының әртүрлі сатысы мен
гаметогенездегі геномдық және
хромосомалық мутацияның
жиілігі мен спектрі

Гаметогенездегі хромосомалық аномалиялар

- Геномдық және хромосомалық мутациялардың көбісі мейозда туындайды.
- Олардың көбісі летальды болып табылады және ерте даму сатысында зиготаның өлуіне әкеп соғады.

Сперматогенез

- 19 және 22 хромосомаларын қоспағанда барлық хромосомаларды FISH әдісімен маркирлеу арқылы хромосомалық сараптаманың негізгі қорытындысы қалыпты жағдайда гетероплоидты сперматозоидтың жиілігі 1,5 % аспайтындығын нақтылауға мүмкіндік береді.
- Сонымен қатар әртүрлі хромосоманың анеуплоидты сперматозоидтың түзілуіне қатысуы бірдей емес екендігі анықталды.
- 1,9,16,21,X және Y хромосомалары ажырамауға ұшыраған,

- Зерттеудің әртүрлі әдістерінің мәліметтері сау ер адамдарда сперматозоидтың 10 % хромосомалық аномалияны алып жүретіндігін көрсетеді, сонымен бірге құрылымдық қатар түзу сандыққа қарағанда жиі кездеседі.

Оогенез

- Пісіп жетілген гаметалардағы спонтанды хромосомалық абберацияның жиілігінің бағалауы нақты болып табылған сперматогенезбен салыстырғанда оогенездегі олардың жиілігі туралы мәліметтер әзірге болжам түрінде.
- Бәрінен бұрын бұл аналық гаметаның толық цитогенетикалық сараптамасы ЭКО жағдайында алынған метафаза 2 сатысындағы ооциттарда ғана болуы мүмкін екендігімен байланысты .
- Сонымен қатар осы зерттеулерде *дегенерация белгілеріне ие in vitro жағдайында ұрықтануға жарамайтын жұмыртқа жасушаларын қолданады.*
- Ооциттердегі гетероплоидия жиілігін бағалау үшін кейде жанама әдіс қолданады, яғни 1-ші немесе 2-ші полярлы денешіктің цитогенетикалық сараптамасынан алынған нәтиже негізінде қалыптасқан әдісті қолданады.

- Сонда да қазіргі кезде сәйкес келетін әдістемелік жолдардың көмегімен адам оогенезіндегі спонтанды хромосомалық аберрация жиілігі туралы мәліметтер алынған.
- Жалпы олар сперматогенезбен салыстырғанда оогенез процесіндегі хромосоманың ажырамауының жоғары жиілігінің болуын көрсетеді.
- Сонымен қатар салыстырмалы цитогенетика мәліметтері адамдағы оогенездегі спонтанды гетероплоидия деңгейі басқа сүтқоректілерге қарағанда жоғары екендігін көрсетеді.

Метафаза II

- Адам оогенезіндегі хромосома сараптамасына қатысты мәліметтердің көбісі мейоздың екінші бөлінуінің метафаза сатысында бұғатталған және *in vitro жағдайында культурада ұрықтанбаған ооцит препараттарынан алынған*.
- Осы мәліметтердің сараптамасы MII -дағы адам ооцитіндегі хромосомалық аномалияның әртүрлі типінің кең диапозонда және жоғары жиілікте екендігі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.
- Бір немесе одан көп хромосомалық аберрацияны алып жүретін ооциттердің жиілігі зерттеудің әртүрлі серияларында 4 -тен 58 % -ға дейін вариацияланып тұрады.
- Алынған нәтижелердің белгілі вариабельдігі метафазалық пластинканың сапасына әсер ететін хромосомалық препараттарды дайындау әдістеріне, сонымен қатар конденсацияланған хромосоманы есептеу және идентификациялау қиыншылықтарына да байланысты болуы мүмкін.

- Екінші мейоздық бөлінудің метафаза сатысында оогенезде тіркелген хромосомалық аберрация жиілігі өте жоғары және кейбір мәліметтер бойынша пісіп жетілудің бірінші бөлінуін аяқтаған барлық ооциттердің жартысына әсер етеді.
- Олардың көп бөлігі тіршілікке қабілетті ұрпақтарға бастама бере алмайды.
- Алайда олардың көбісі ұрықтануы мүмкін және екінші мейоздық бөлінуді аяқтауы мүмкін.
- Барлық зерттеулер деградация белгілері бар жұмыртқа жасушаларына жүргізілгенін ескеру керек.
- Мүмкін осы арқылы метафаза II-дегі хромосомалық аберрацияның жоғары жиілігін түсіндіруге болады.

Мейоздың аяқталуы

- Мейоздың екінші бөлінуін аяқтаған ооциттегі спонтанды хромосомалық аберрацияның жиілігі туралы тура мәліметтер екінші полярлы денешіктің ажырауы болған кезде ұрықтанудан соң алынуы мүмкін.
- Сонымен бірге зерттеу объектісі болып бөлшектеудің бірінші бөлінуінің метафаза сатысындағы аналық пронуклеустың хромосомалары табылуы мүмкін немесе екінші полярлы денешік хромосомалары болып табылуы мүмкін **(ЕКД)**.

- Адам оогенезіндегі спонтанды хромосомалық аберрация жиілігі жеткілікті зерттелмеген.
- Мейоздың метафаза II-сатысындағы (50 % дейін) үлкен көлемі туралы және мейоздың аяқталуынан кейінгі 25 %-дейінгі көлемі туралы мәліметтер бар. Алайда материалдың қол жетімсіздігін, препараттарды дайындау кезіндегі және бірдей метафазалық пластинка сараптамасы кезіндегі артефактардың жоғары жиілігін ескере отырып, сонымен қатар хромосомалық сараптаманың толық жетілмегендігін ескере отырып осы мәліметтерді бастапқы ретінде қарастыру керек.

Эмбриогенездегі хромосомалық аномалия Дамудың имплантациялануға дейінгі сатылары

- Имплантациялануға дейінгі кезеңдегі адам эмбрионындағы спонтанды хромосомалық аномалияның жиілігі жеткілікті түрде көп және 5-тен 100%-ға дейін вариацияланады. Соған қарамастан морфологиялық жағынан жетілмеген эмбриондардың арасында гетероплоидия 86,6 % жетеді.
- Гетероплоидияның аналықтың жасына қарай тәуелділігі байқалады.
- 20–34-жастағы әйелдерде қалыпты морфологиядағы гетероплоидты эмбриондардың жиілігі 16 %, 35–39-жастағы әйелдерде — 37 %, ал 40–45-жастағы әйелдерде — 53 % құрайды.
- Гетероплоидияның жиілігінің артуы (53–54 %) әдеттегі бала көтере алаушылық кезінде байқалады.

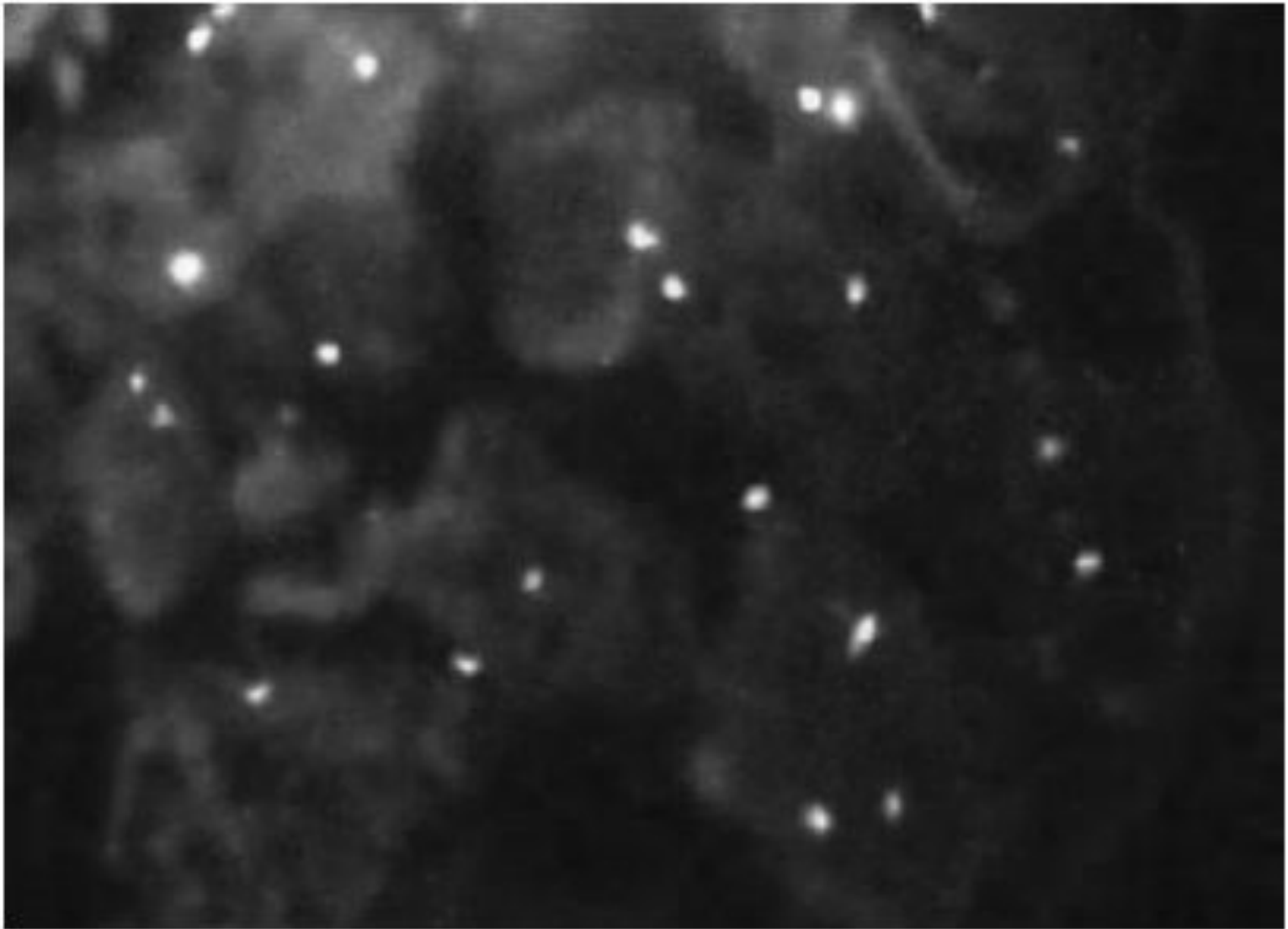
- Басқа сүтқоректілермен салыстырғанда геномдық мутацияның жоғары жиілігін ескеру керек (40–60 %).
- Кариотипке байланысты барлық адамның имплантацияға дейінгі ұрығын 5 типке бөлуге болады:
 - 1) полиплоидты,
 - 2) эуплоидты,
 - 3) гетероплоидты (толық формасы),
 - 4) мозаикалы гетероплоидты,
 - 5) анықталмаған (хромосоманың саны мен жинағына байланысты бластомерлер ерекшеленеді).

Полиплоидия

- Бөлшектеу кезіндегі кариотип аномалиясының көп бөлігі плоидтылықтың бұзылуымен байланысты.
- ***Диспермия салдары болып табылатын Триплоидия ин витро жағдайындағы ұрықтанудың жиі патологиясы болып табылады және зиготадағы үш пронуклеустың болуымен тіркеледі.***
- Полярлы денешіктердің саны мен болуы, сонымен қатар пронуклеустардың болуы күдік тудырған жағдайда диспермияны (3 пронуклеус + 2 полярлы денешік) дигиниядан (3 пронуклеус + 1 полярлы денешік) ажырату мүмкін емес.

- Триплоидты зиготалар бөлшектенудің бірінші бөлінуінен соң үш немесе одан көп жасуша түзеді кейде екі жасуша түзеді.
- Кейін 3-жасушалы эмбрион 2 немесе 4-жасушалыға қарағанда полиплоидияның мозайкалы формасын түзеді.
- Триплоидияның қалыптасуы соынмен бірге бөлшектенген ұрықтың келешектегі тағдырын анықтайды.

- Дигенетикалық триплоидтарда барлық үш пронуклеустың хромосомасы бірдей екі полюсты ұршық түзеді және бір белсенді орталығы болады.
- Диспермді триплоидтарда бірінші митоздық бөліну үшполюсты ұршықтың түзілуі арқылы жүзеге асады.
- Кейін хромосоманың аномальды сегрегациясы нақты триплоидияға немесе мозайканың қалыптасуына әкеп соғуы мүмкін.
- Мозаицизм ($1n/2n$, $2n/3n$) сонымен қатар пронуклеустардың қалыптасуының асинхрондылығына байланысты болуы мүмкін және бірінші митоздық циклдағы ДНҚ репликациясының қателігіне байланысты болуы мүмкін.



- *3 пронукеарлы зиготадан қалыптасқан мозайкалы бластоциста.*
- *D18Z1 прицентромерлік зонды бар FISH*

- Адам ұрығының полиплоидиясының басқа формасы болып тетраплоидия табылады, ол бластоциста сатысына дейінгі кейбір жағдайларда кездеседі.
- Тетраплоидия формасы (нақты немесе мозаикалы $2n/4n$ және, мүмкін, $1n/4n$ және $3n/4n$) белгісіз болып қала береді.
- Алайда нақты тетраплоидты ұрық туындаған болса, онда имплантация кезінде элиминацияға ұшырайтындығы күдік тудырмайды, бұған жүктіліктің 1 триместріндегі ұрықты кариотиптеу бойынша жүргізілген көптеген мәліметтер дәлел болады.

- Диплоидты-тетраплоидты мозайканың көп мөлшерінің пайда болуы бластоциста сатысында адам ұрығына тән сипат болып табылады (30–40 %).
- Мозаицизм $2n/4n$ трофобласт жасушасындағы полиплоидизация процесін сипаттайтындығы туралы болжам айтылған.

- Гаплоидты бластомерлердің пайда болуы диплоидты ядроның редукциялық бөлінуінен туындауы мүмкін.
- Жалғыз гаплоидты ұрық тек бөлшектену кезеңінде ғана тіркелген (8-10 бластомерлер) және имплантацияға дейінгі кезеңнің өзінде олардың элиминациясын растайтын бластоциста сатысында кездеспейді.

Анеуплоидия

- Жеке хромосомалардың жоқ (моносомия) немесе артық (трисомия) болатын ұрықтар хромосомалық дисбалансқа ие жұмыртқа жасушасының ұрықтануының нәтижесінде туындайды.
- Бұл қорытынды бөлшектенген ұрықтар мен ооциттердегі әртүрлі аутосома бойынша анеуплоидия мен анеуплоидияның жалпы жиілігінің негізінде туындаған.
- Сонымен бірге анеуплоидты ұрықтар жиілігі туралы қарама-қарсылық тудырады.
- Кейбір мәліметтер бойынша, бөлшектеудің ерте сатысында анеуплоидия жиілігі 20 % құрайды, алайда, 40 % жетуі мүмкін, ал мозаикалық нұсқаларды ескеретін болсақ тіпті 80 % жетуі мүмкін.

Мозаикалық гетероплоидия

- Мозаикалық гетероплоидия адам имплантацияға дейінгі ұрығының ерекшеліктерінің бірі болып табылады.
- Сонымен бірге гетероплоидты бластомерлердің саны бірнеше жасушадан барлық эмбрионның жартысына дейін жетуі мүмкін.
- Анеуплоидия нәтижелерін X, Y, 13, 18, 21 хромосомалары бойынша экстраполяциялай отырып үш және одан да көп бластомерден тұратын 8 жасуша сатысында морфологиялық жағынан қалыпты эмбриондардағы жалпы жиілік барлық жинақтың 38–46 % құрайды, мозаикалы эмбриондардың жиілігі 80 % құрайды.
- Егер бұл болжау келесі зерттеулерде дәлелденсе, онда 10-12-жасушалық кезеңге дейінгі хромосомалық мозаикалар адам ұрығының қалыпты дамуының ерекшелігін көрсетеді.
- Ондай болса, эмбрионалды дамудың кейінгі кезеңдерінде және постнаталды кезеңде тіркелген мозаикалар бластомерлердің бөлінуі кезінде митотикалық хромосомалардың дұрыс сегрегациясының жоғалуына алып келетін мутациясы гендерді іздеуге деген қызығушылықты тудырады..

Дамудың постимплантациялық кезеңдері

- Адам эмбриогенезінің постимплантациялық кезеңдеріндегі хромосомалық аберрацияға сараптама жасау үшін спонтанды және медициналық абортустың материалы қолданылады, сонымен қатар даму үсіндегі жүктілік кезіндегі пренатальды диагностика жасау мақсатында алынған хорион биоптаты қолданылады.
- Осындай сынамалардан табылған хромосомалық аберрацияның жиілігі мен спектрі туралы мәліметтердің айырмашылығы қатты байқалады.

- XX ғасырдың 60-жылдарында орындалған зерттеулер арқылы гетероплоидияның жоғары көрсеткіші спонтанды абортустарды кариотиптеу кезінде тіркелгендігі анықталды.
- Бұндай материалда хромосомалық аберрация жиілігі 70 %-дан да асуы мүмкін.
- Жалпыланған мәліметтер бойынша 10-шы аптаға дейін абортталған ұрық материалындағы хромосомалық аберрация жиілігі 65–70 %, ал 12-аптаға дейін — 35–45 %-ды құрайды.

Дамудың әртүрлі сатысындағы спонтанды хромосомалық аномалияның спектрі

- Хромосомалық аберрацияның кең ауқымды спектрі дамудың ерте, имплантациялануға дейінгі сатысында анықталды.
- Бөлшектенген ұрықтың цитогенетикалық сараптамасы кезінде эмбриогенездің постимплантациялық кезеңінде (гаплоидия, тетраплоидия, моносомияның әртүрлі түрлері). сирек кездесетін немесе кездеспейтіндерін қоса есептей отырып, барлық белгілі хромосомалық аномалиялар анықталды,
- Бұл дегеніміз, кариотипі осындай зақымдануға ұшыраған ұрықтар тіршілік етуге қабілетсіз және имплантация уақытында немесе одан кейін элиминацияланады.

Аутосомалар трисомиясы

- Постимплантациялық кезеңдерде 1 және 19 хромосома трисомиясымен бір де бір ұрық тіркелмеген.
- Бұл хромосома бойынша трисомия постимплантациялық дамумен мүлдем сәйкес келмейді.
- Алайда, 1 трисомияның бірегей жағдайы бөлшектенген ұрықтар арасында анықталған болатын, яғни олардың дамуы 10 бластомер сатысына дейін мүмкін.
- Кейінгі сатыларда мұндай ұрықтар өлімге ұшырауы мүмкін немесе осы хромосоманың дисбалансымен бластомерлердің элиминациясы болуы мүмкін.

Қос трисомиялар

- Жүктіліктің 10-аптасына дейінгі спонтанды аборт жағдайында әр түрлі хромосома бойынша қос және үш трисомияның жиілігі жоғары болып келеді.
- Көптеген жағдайларда, хромосомадан тыс оларға қатысатын қос трисомия летальді болып табылады.

- Жыныс хромосомасының ди- және трисомиясы жиі болып табылады.
- Дәл осы жағдай генетикалық жағынан мәлімет беруде қиындық туғызады , яғни қолайлы антенатальді болжам және туылғаннан кейінгі тіршілікпен сәйкестілік ұрықтардағы ХҮҮ, ХХҮ, ХХХ анеуплоидиясын анықтау кезіндегі медико-генетикалық ұсыныстарды күрделендіре түседі.
- 47,ХХҮ кариотипіне ие ұрықтардың 55,3 % және 47,ХХХ кариотипіне ие ұрықтардың 70 % жатыр ішілік дамуды аяқтауға қабілетті болып табылған кезде, 47,ХҮҮ кариотипі ұрықтың тіршілік қабілеттілігіне әсер етпейтіндігін ескеру қажет.
- Сонымен бірге, жүктіліктің кейінгі кезеңдеріндегі спонтанды үзіліс ықтималдылығы жоғары болса, трипло- X дамуда байқалмайды (спонтанды аборт арасында бұл аномалия сирек кездеседі — 0,1–0,2 %)

Моносомия

- Моносомияның жатыр ішілік және постнатальді дамумен біріккен бірден бір формасы — X моносомиясы болып табылады.
- Ерте кезеңдерде жалғыз X-хромосомасының кездесуі біртіндеп өлімге алып келеді - спонтанды аборт арасында 45,X ұрықтарының жиілігі ең жоғары болады және ол шамамен 10 % жетеді.
- Мозаицизм X/XX пренатальді диагностиканың ең күрделі мәселелерінің бірі болып табылады.
- Цитотрофобласт жасушасындағы X моносомиясының жиілігінің жоғары болуы амниоцит жасушаларын немесе кіндік қаны лимфоциттерінің кариотиптерін қосымша зерттеу керектігін аңғартады.
- Алайда, тіпті ұрық лимфоцитінде 45,X кариотипті жасушалардың өте аз үлесінің өзі өмірге сау қыз баланың туылуына кепіл бола алмайды.

Полиплоидия

- Полиплоидияның жатыр ішілік дамумен сәкестігі адамда тек 69,XXX және 69,XXY триплоидия түрінде болады.
- Әрбір 10- спонтанды аборт триплоидты болып табылады.
- Ерте кезеңдерде осындай өлім жағдай жоғары болған кезде триплоидияның жиілігі қарқынды жүктілік кезінде жоғары болып көрінеді (0,25 %).
- Біздің зерттеулердегі триплоидияның 14 жағдайының 6-уы жүктіліктің II триместрінде анықталды.
- Мозаикалық нұсқалар $2n/3n$ анықталмады, алайда олар басқа зерттеушілер зерттеген жатыр ішілік дамудың әртүрлі сатыларында тіркелді.

Қорытынды

- Аутосома моносомиясы , гаплоидия, тетраплоидия сияқты хромосомалық аномалияның көптеген түрлері тек қана дамудың имплантациялауға дейінгі сатысында кездеседі;
- Постимплантациялық дамудың әртүрлі сатыларындағы сандық хромосомалық аберрация спектрі жалпы өлі туылған немесе тірі туылғандардағымен сәйкес келеді; летальді болып табылатын кейбір трисомиялар (Тс2, Тс3) тек экстраэмбриондық ұлпаларда толық формада кездеседі, басқалары Тс7, Тс20, Тс22) плацентамен шектеліп, жеке немесе ұрық мүшелерінде кездесуі де мүмкін;
- Сублетальді трисомияның (Тс13, 18, 21) көбі эмбриондық және экстраэмбриондық ұлпаларында толық форма түрінде кездеседі.