

А. Г. ЧИСТЫЙ, Е. Е. ЧИРКУН, Н. В. МИКУЛЬЧИК

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. Г. ЧИСТЫЙ, Е. Е. ЧИРКУН, Н. В. МИКУЛЬЧИК

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 575:61(075.8)
ББК 28.04я73
Ч-68

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 29.06.2022 г., протокол № 6

Рецензенты: д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики детских болезней Бело-
русского государственного медицинского университета В. В. Строгий; каф. неонатологии
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Чистый, А. Г.

Ч-68 Хромосомные болезни : учебно-методическое пособие / А. Г. Чистый, Е. Е. Чир-
кун, Н. В. Микульчик. – Минск : БГМУ, 2023. – 24 с.

ISBN 978-985-21-1239-0.

Изложены современные взгляды на проблему хромосомных болезней, а также отражена
значимость их своевременной диагностики. Представлены основные моменты этиопатогене-
за, клиники, диагностики и лечения данных заболеваний.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 575:61(075.8)
ББК 28.04я73

ISBN 978-985-21-1239-0

© Чистый А. Г., Чиркун Е. Е., Микульчик Н. В., 2023
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2023

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Достижения современной медицинской науки изменили структуру заболеваемости человека. Больше внимания стали уделять патологическим процессам, в развитии которых ведущая роль принадлежит наследственным факторам.

В последние десятилетия в области медицинской генетики произошел огромный прогресс, значение которого трудно переоценить. Основой для этого послужили значительные успехи в области молекулярной генетики.

Для эффективного внедрения в клинику этих достижений необходимо, чтобы каждый врач был знаком с основными законами наследственной передачи признаков и владел навыками их практического использования — умел выявлять пациентов с наследственной патологией, определять ее характер и направлять в соответствующий центр для оказания специализированной медико-генетической помощи.

Цель занятия: изучить основные вопросы этиопатогенеза, основные принципы классификации и диагностики хромосомных болезней, а также разобрать клинические проявления некоторых хромосомных заболеваний.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с эпидемиологией, этиологией и классификацией наиболее часто встречающихся хромосомных заболеваний.
2. Разобрать особенности клинических проявлений хромосомных болезней.
3. Изучить общие проблемы лечения и диагностики пациентов с хромосомными болезнями.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы студенту необходимо повторить из курсов:

- 1) биологии: этиологию и эпидемиологию хромосомных болезней; наследственность и изменчивость; типы наследования; генотип и фенотип; методы исследования в медицинской генетике;
- 2) патологической физиологии: семиотику основных синдромов.

Контрольные вопросы:

1. Классификация хромосомных болезней.
2. Патогенез хромосомных болезней.
3. Клинические проявления синдрома Дауна.
4. Клинические проявления синдрома Эдвардса.
5. Клинические проявления синдрома Патау.
6. Клинические проявления синдрома Клайнфелтера.
7. Клинические проявления синдрома Шерешевского–Тернера.
8. Клинические проявления синдромов, обусловленных микроструктурными абберациями хромосом и частичными анеуплоидиями.
9. Методы диагностики хромосомной патологии.

ВВЕДЕНИЕ

Хромосомные болезни — разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных хромосомными или геномными мутациями.

Хромосомные синдромы составляют большую долю среди причин, ведущих к репродуктивным потерям, формированию врожденных пороков развития и умственного недоразвития. Самой многочисленной группой хромосомных болезней являются синдромы, обусловленные структурными перестройками хромосом. В научной литературе можно встретить описание более 700 таких синдромов.

Большинство хромосомных болезней являются спорадическими, возникающими заново вследствие хромосомной мутации в гамете здорового родителя или в первых делениях зиготы, а не наследуемыми в поколениях, что связано с высокой смертностью больных в дорепродуктивном периоде.

Для всех форм хромосомных болезней общим признаком является множественность морфологических, физиологических и биохимических нарушений.

В обширной группе хромосомных синдромов выделяют три типа патологий: изменение количества хромосом, частичные анеуплоидии и синдромы, обусловленные микроструктурными абберациями хромосом. В человеческой популяции можно встретить все типы хромосомных мутаций.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация хромосомной патологии осуществляется по трем основным принципам:

1. **Этиологический — определение конкретной хромосомы и характеристики хромосомной или геномной патологии** (трисомия по 21-й хромосоме, моносомия, частичная моносомия по короткому плечу 5-й хромосомы и т. д.).

2. **Определение типа клеток, в которых возникла мутация** (гаметы или зигота). В случае возникновения мутации в гаметах развивается полная форма хромосомной болезни, при которой все клетки организма содержат переданную с гаметой хромосомную аномалию. При возникновении мутации в зиготе развиваются **мозаичные** формы хромосомных заболеваний. При такой форме в организме встречаются клетки с разными хромосомными составами.

3. **Определение поколения, в котором возникла мутация** (мутации, возникшие *de novo*, или наследуемый тип мутации, при котором интересующая нас мутация имеется в клетках родителя).

К этиологическим факторам хромосомной патологии относятся хромосомные и некоторые геномные мутации.

Виды хромосомных мутаций:

1. Делеция — отсутствие участка или частичная моносомия по данному участку в одной из гомологичных хромосом.

2. Дупликация — разновидность хромосомной перестройки, при которой участок хромосомы оказывается удвоенным.

3. Инверсия — внутривхромосомная перестройка, характеризующаяся изменением порядка генов на обратный, в результате поворота участка хромосомы на 180° .

4. Транслокация — тип хромосомных мутаций, в результате которых происходит перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому.

АУТОСОМНЫЕ ТРИСОМИИ

Наиболее часто встречающиеся трисомии, совместимые с жизнью, описаны лишь для 8, 9, 13, 18, 21 и 22-й хромосом, остальные варианты считаются летальными. Наиболее изученными и клинически значимыми являются синдром Дауна (трисомия 21), синдром Эдвардса (трисомия 18) и синдром Патау (трисомия 13). Остальные аутосомные трисомии встречаются гораздо реже, и их носители, как правило, погибают в раннем неонатальном возрасте. Наиболее частой причиной трисомий является нарушение процессов гаметогенеза, проявляющееся нерасхождением хромосом в процессе мейоза.

Синдром Дауна

Синдром Дауна (трисомия 21) является одной из наиболее распространенных и изученных трисомий, обусловленной присутствием дополнительной 21-й хромосомы. Частота синдрома Дауна среди новорожденных детей — от 1 : 700 до 1 : 800, в популяции — 1 : 4000. При одинаковом возрасте родителей отсутствует этническая или географическая разница. С возрастом матери и в меньшей степени с возрастом отца увеличивается частота рождения детей с синдромом Дауна. Для женщин в возрасте до 25 лет вероятность рождения ребенка с трисомией по 21-й хромосоме равна 1 : 1400, до 30 — 1 : 1000, в 35 лет риск возрастает до 1 : 350, в 42 года — до 1 : 60, а в 49 лет — до 1 : 12. Тем не менее, поскольку молодые женщины в целом рожают гораздо больше детей, большинство (80 %) всех больных синдромом Дауна в действительности рождены молодыми женщинами в возрасте до 30 лет.

Соотношение мальчиков и девочек с синдромом Дауна по полу составляет 1 : 1.

Выделяют три основных цитогенетических варианта синдрома Дауна:

1. Полная трисомия по 21-й паре хромосом, развивающаяся вследствие нерасхождения хромосом в мейозе. На долю данной формы трисомии приходится около 94–95 % всех случаев синдрома Дауна. Вклад материнского нерасхождения составляет 85–90 %, отцовского — 10–15 %. При полной

форме трисомии кариотип у мальчиков представлен как 47, XY (+21), у девочек — 47, XX (+21).

2. В 3–4 % случаев регистрируется транслокационный вариант синдрома Дауна. В основе данной формы лежит наличие транслокации между сегментами 21-й хромосомы и одной из других хромосом у одного из родителей. Чаще всего наблюдается транслокация 3-го сегмента 21-й хромосомы на 13-ю (транслокационный вариант 21/13) или 15-ю хромосомы (транслокационный вариант 21/15). Формирование транслокационной формы синдрома Дауна возможно в случае обмена сегментами на самой 21-й хромосоме — транслокационный вариант 21/21.

3. Мозаичный вариант синдрома Дауна, при котором дополнительная 21-й хромосома присутствует не во всех клетках пациента, встречается менее чем у 2 % с синдромом Дауна. Характерной чертой данной формы являются более стертые клинические проявления синдрома, в ряде случаев с полным сохранением интеллекта, но при этом внешние признаки заболевания сохраняются.

Клинические проявления синдрома Дауна у детей разнообразны и включают в себя характерный внешний вид, формирование врожденных пороков развития, задержки и нарушения постнатального развития со стороны нервной системы и др.

К клиническим проявлениям синдрома Дауна относятся:

1. Специфические черты лица и особенности строения головы:

- широкое лицо;
- короткий и широкий нос;
- короткая шея;
- недоразвитая верхняя челюсть;
- маленькая голова;
- избыток кожи на задней поверхности шеи;
- монголоидный разрез глаз;
- пятна Брушфильда (светло-серые пятна на радужной оболочке глаз);
- эпикантус (полулунная кожная складка во внутреннем углу верхнего века);
- асимметричные и/или низко посаженные уши;
- большой язык без центральной борозды (вследствие чего у пациентов часто открыт рот);
- нарушения прикуса.

2. Задержка физического и психического развития:

- снижение уровня IQ (средние значения составляют около 50);
- синдром гиперактивности с дефицитом внимания;
- высокий риск развития депрессии среди детей и взрослых.

3. Изменения со стороны скелета и опорно-двигательного аппарата:

- непропорциональное телосложение;
- низкий тонус мышц;

- «разболтанность» суставов;
- клинодактилия;
- «обезьянья» складка на ладони;
- недоразвитие половых признаков;
- низкое расположение большого пальца по отношению к другим пальцам;

- сандалевидная щель между первым и вторым пальцами ног.

4. Нарушения со стороны других органов и систем:

- врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки и атриовентрикулярный канал (эндокардиальный вырост) являются наиболее распространенными дефектами);

- высокий риск реализации миелоидного и В-клеточного лимфобластного лейкозов;

- эндокринопатии (гипотиреоз, сахарный диабет);

- аномалия развития желудочно-кишечного тракта (атрезия двенадцатиперстной кишки, кольцевидная поджелудочная железа, целиакия, болезнь Гиршпрунга).

Диагноз синдрома Дауна устанавливается на основании наличия у пациента 4–5 из наиболее часто встречающихся у детей с трисомией 21-й хромосомы признаков:

1. Уплощенный профиль лица характерен для 90 % детей с синдромом Дауна.

2. Отсутствие сосательного рефлекса характерно для 85 % детей с трисомией по 21-й хромосоме.

3. С примерно одинаковой частотой (80 %) отмечаются мышечная гипотония, монголоидный разрез глаз и избыточная кожная складка в области шеи.

4. Диспластические изменения таза отмечаются у 70 % детей.

5. Около 60 % детей имеют деформированные ушные раковины и/или клинодактилию мизинца.

6. Поперечная складка ладони (четырепальцевая сгибательная складка) встречается у 45 % детей с синдромом Дауна.

7. Важное значение для диагностики имеют темпы физического (рост взрослых больных ниже среднего примерно на 20 см) и умственного (коэффициент умственного развития может колебаться в пределах 25–75) развития.

Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с другими формами хромосомной патологии и гипотиреозом.

Для окончательного установления диагноза необходимо проведение цитогенетического обследования.

СИНДРОМ ПАТАУ

Синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме) был описан в 1960 г. у детей с множественными врожденными пороками развития.

Частота заболевания составляет от 1 : 5000 до 1 : 7000 новорожденных. Соотношение мальчиков и девочек с синдромом Патау — 1 : 1.

На долю полной трисомии, возникающей вследствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей, приходится порядка 80–85 % случаев всех трисомий по 13-й хромосоме. Гораздо реже отмечаются случаи передачи дополнительного участка хромосомы в результате робертсоновских транслокаций и мозаичные формы.

Клинические проявления синдрома достаточно специфические, что позволяет заподозрить диагноз практически сразу после рождения. К ним относятся черепно-лицевые аномалии — нарушение формирования костей мозговой и лицевой части скелета, расщелины губы и неба (как правило, двусторонние), микроцефалия, микрофтальмия, узкие глазные щели, запавшая переносица и др., часто сопровождающиеся значительными дефектами развития мозга и сочетающиеся с множественными пороками развития внутренних органов (пороки сердца, кисты почек, дефекты поджелудочной железы, незавершенный поворот кишечника и др.). Кроме того, у детей с синдромом Патау часто встречаются такие симптомы как поли- и синдактилия кистей или стоп, глухота, гипотония мышц, судороги.

Большинство детей с трисомией по 13-й хромосоме умирают на первом году жизни (95 %), что обусловлено множественными комбинациями тяжелых пороков развития.

Диагноз синдрома Патау устанавливается на основании наличия у ребенка характерных пороков развития.

Дифференциальная диагностика синдрома Патау с другими синдромами, имеющими общие клинические признаки (синдромы Меккеля и Мора), основывается на определении хромосомного набора ребенка. С целью формирования прогноза здоровья будущих детей в семье цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе и умерших детей.

СИНДРОМ ЭДВАРДСА

Синдром Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме) — хромосомное заболевание, в основе которого в большинстве случаев лежит простая (полная) трисомия 18-й пары хромосом, возникающая вследствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей. Транслокационные и мозаичные формы встречаются крайне редко.

Соотношение мальчиков и девочек с синдромом Эдвардса — 1 : 3.

Синдром описан английским педиатром и генетиком Джоном Эдвардсом в 1960 г. Частота заболевания среди новорожденных составляет от 1 : 5000 до 1 : 7000.

У детей с синдромом Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития при нормальной продолжительности беременности.

Клиническая картина детей с синдромом Эдвардса характеризуется наличием множественных врожденных пороков лицевой части черепа и скелета, сердца, опорно-двигательного аппарата и половых органов.

Для этого синдрома характерны следующие симптомы: резкое отставание психического развития, микроцефалия, череп долихоцефалической формы со ступенеобразным западением лобных костей в области родничка, расположенные низко ушные раковины, уменьшенная в размерах нижняя челюсть (микрогения), маленькое наружное отверстие рта (микростомия), расщелина верхней губы и неба, узкие и короткие глазные щели, спинномозговая грыжа, крипторхизм и гипоспадия у мальчиков и гипертрофия клитора у девочек, врожденный порок сердца, флексорное положение кистей, формирование стопы-качалки (выступающая пятка и провисающий свод стопы).

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса, как правило, менее года.

Учитывая клиническое разнообразие патологии при данном синдроме для установления точного диагноза показано цитогенетическое исследование.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Аномалии половых хромосом, подобно аномалиям аутосом, могут быть числовыми или структурными и присутствовать во всех клетках или в мозаичной форме. Все они имеют тенденцию происходить как случайные события без явных предрасполагающих факторов, за исключением эффекта возрастающего возраста матери в случаях, вызванных ошибками первого деления материнского мейоза. Распространенность аномалий половых хромосом среди новорожденных и плодов, обследованных пренатально, а также при спонтанных абортах приведена в таблице.

Существует множество клинических признаков (задержка наступления половой зрелости, первичная и вторичная аменорея, бесплодие, неоднозначные половые органы и др.) высокой вероятности аномалии половых хромосом и, таким образом, потребности в цитогенетических и молекулярных исследованиях.

Таблица

Распространенность аномалий половых хромосом среди новорожденных и плодов, обследованных пренатально, а также при спонтанных абортах

Пол	Нарушение	Кариотип	Встречаемость
Мужской	Синдром Клайнфелтера	47, ХХУ	1 : 1000 мужчин
		48, ХХХУ	1 : 25 000 мужчин
		Другие (48, ХХУУ; 49, ХХХУУ; мозаики)	1 : 10 000 мужчин
	Синдром 47, ХУУ	47, ХУУ	1 : 1000 мужчин

Пол	Нарушение	Кариотип	Встречаемость
	Другие аномалии X- или Y-хромосомные	–	1 : 1500 мужчин
	Мужчины XX	46, XX	1 : 20 000 мужчин
Женский	Синдром Шерешевского–Тернера	45, X	1 : 5000 женщин
	Другие (делеции, мозаики)	–	1 : 15 000 женщин
	Трисомия X	47, XXX	1 : 1000 женщин
	Другие аномалии X-хромосомы	–	1 : 3000 женщин
	Женщины XY	46, XY	1 : 20 000 женщин
	Синдром нечувствительности к андрогенам	46, XY	1 : 20 000 женщин

Общая встречаемость аномалий половых хромосом среди мужчин составляет 1 : 400 мужчин, а среди женщин — 1 : 650 женщин.

СИНДРОМ ПОЛИСОМИИ Y-ХРОМОСОМЫ У МУЖЧИН

В настоящее время чаще всего встречаются следующие варианты синдрома:

- 47, XYY (частота 1 : 1000);
- 48, XXYY (частота 1 : 25 000);
- 49, XYYYY (частота 1 : 25 000);
- 49, XXXYY (частота 1 : 25 000).

Появление добавочной Y-хромосомы в кариотипе мужчин, как правило, не приводит к каким-либо половым или эндокринным аномалиям.

Диагностические критерии в некоторой степени определяются излишним числом Y-хромосом (чем больше Y, тем больше проявлений) и характеризуются высоким ростом (не ниже 186 см), длинными руками, длинными веретенообразными пальцами, превалированием лицевой части скелета над мозговой с грубыми чертами лица, выступающими надбровными дугами и переносьем, увеличенной нижней челюстью, большими ушными раковинами. Для 35 % пациентов с полисомией Y-хромосомы характерны ускорение роста в детском возрасте, патология коленных и локтевых суставов. У некоторых больных с возрастом развиваются шизофрения и эпилепсия. Часто регистрируется умственная отсталость, степень тяжести которой также коррелирует с количеством Y-хромосом в кариотипе (чем их больше, тем значительней интеллектуальная недостаточность). Могут выявляться признаки эмоциональной нестабильности, агрессивности, склонность к асоциальному поведению. Такие мужчины плодовиты, и вероятность рождения у них ребенка с хромосомными нарушениями не превышает нормы.

Впервые синдром был описан при обследовании заключенных в тюрьмах США. Предполагалось, что такие больные могут иметь криминогенные

наклонности и частота встречаемости мужчин с кариотипом ХУУ выше в психиатрических больницах и тюрьмах, однако в дальнейшем эти данные были опровергнуты.

Дифференциальная диагностика иногда может проводиться с гормональной патологией, сопровождающейся акромегалией. Течение благоприятное, не влияющее на продолжительность жизни.

Лечение при дисомии по Y-хромосоме чаще не требуется. При наличии показаний проводятся гормонотерапия (при недоразвитии гениталий), симптоматическая терапия.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛТЕРА

Синдром Клайнфелтера (Кляйнфелтера, Клейнфелтера) описан американским врачом Н. F. Klinefelter в 1942 г.

Частота синдрома среди новорожденных мальчиков составляет 1 : 1000 (500–850 по данным разных авторов); среди мальчиков, у которых наблюдается отставание психического развития, — 1 : 100, и с такой же частотой — среди мужчин, страдающих бесплодием.

В 1958 г. в работе П. Е. Полани с соавторами впервые при цитогенетическом исследовании больных синдромом Клайнфелтера были выявлены две X-хромосомы наряду с Y-хромосомой. В дальнейшем оказалось, что самым распространенным вариантом кариотипа при синдроме Клайнфелтера является 47, ХХУ, но встречаются больные, у которых число X-хромосом доходит до 4 и более (обязательно — не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы).

На классический вариант 47, ХХУ синдрома приходится 80 % всех случаев (у таких мальчиков удается обнаружить тельца Барра в 15–25 % эпителиальных клеток слизистой щек), остальные 20 % включают в себя 48, ХХХУ и другие мозаичные варианты.

Фенотип формируется к 12–15 годам, клиническая симптоматика болезни наиболее выражена в препубертатном и пубертатном возрасте.

Юноши с синдромом Клайнфелтера отличаются от сверстников высоким ростом и несоответствием роста и размера размаха рук, который превышает рост не менее чем на 10 см, евнухоидным телосложением (длинные ноги, высокая талия, относительно широкий таз) со склонностью к ожирению. Могут также наблюдаться брахицефалия, низкий рост волос на затылке, небольшая деформация ушных раковин, сколиоз, клинодактилия V пальца, скудный рост волос на лице, сохраняющийся высокий тембр голоса, катаракта, снижение слуха, врожденные пороки сердца, варикозное расширение вен. Характерными симптомами при этом заболевании у мужчин являются бесплодие, гинекомастия (в результате чего риск рака груди в 20–50 раз выше, чем у мужчин с нормальным кариотипом), а также выявляемые при исследовании спермограммы олигоспермия (маленький объем эякулята) и

азооспермия (отсутствие сперматозоидов в сперме). Половой член нормальных размеров, яички опущены в мошонку, но мягкие на ощупь и очень маленькие (диаметр яичек редко превышает 1,5 см, в то время как у здорового юноши эта величина равна 5 см).

Нередко (15–20 %) наблюдаются умственная отсталость легкой степени, неустойчивость внимания, повышенная утомляемость, повышенная внушаемость, снижение инициативности, незрелость суждений. Среди них чаще встречаются люди, склонные к гомосексуальности, алкоголизму. В неврологическом статусе возможны координационные нарушения, тремор, судороги. В зрелом возрасте устойчивый дефицит андрогенов может приводить к уменьшению мышечной массы, снижению либидо и остеопорозу.

Дифференциальная диагностика проводится с клайнфелтероподобными фенотипами: синдромом Кальмана (гипогонадизм, аносмия, снижение уровня гонадотропинов в моче) и синдромом Рейфенштейна (гипогонадизм, гинекомастия, гипоспадия, высокий уровень гонадотропинов в моче) с нормальным кариотипом — 46, XY.

Течение заболевания благоприятное, продолжительность жизни существенно не меняется.

При лечении больных синдромом Клайнфелтера применяются мужские половые гормоны (тестостерон пропионат и его аналоги), которые корригируют вторичные половые признаки, но не приводят к восстановлению сперматогенеза — пациенты имеют стойкое бесплодие. При гинекомастии возможно хирургическое вмешательство. По показаниям могут быть рекомендованы психостимуляторы и нейрометаболические препараты, как это общепринято при других формах олигофрении. В ряде случаев требуется психотерапевтическая коррекция супружеской пары по причине бесплодия супруга. При создании семьи показано применение вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской спермы.

СИНДРОМ ПОЛИСОМИИ X-ХРОМОСОМЫ У ЖЕНЩИН

Данный синдром включает в себя:

- трисомию X (47, XXX);
- тетрасомию X (48, XXXX);
- пентасомию X (49, XXXXX).

Трисомия X-хромосомы среди новорожденных девочек составляет 1 : 1000. Дополнительные X-хромосомы гетерохроматинизированы (инактивированы) и при кариотипировании таких женщин выглядят как дополнительные тельца Барра, поэтому такие патологические состояния совместимы с жизнью.

Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют нормальное физическое и психическое развитие. Некоторых из них впервые выявляют в клиниках по лечению бесплодия, но большая часть, вероятно, остается недиагностированной. Катамнестические исследования пока-

зали, что половое созревание у женщин происходит в соответствующем возрасте, хотя частыми симптомами являются аменорея и дисменорея. У таких женщин наблюдается ранняя менопауза.

При трисомии X с возрастом увеличивается риск возникновения психических заболеваний. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы, у части женщин отмечены значимые отклонения в тестах IQ, и более 70 % пациентов имеют проблемы в обучении. Редкие проявления: микроцефалия, косоглазие, сколиоз, высокий рост.

Увеличение числа X-хромосом в кариотипе сопровождается усугублением поражения нервной системы, формированием пороков развития и нарушением функции половых органов. При тетрасомии и пентасомии X-хромосомы наблюдаются снижение интеллекта от пограничной умственной отсталости до олигофрении, черепно-лицевые дисморфии, аномалии зубов, половых органов, судороги, пороки развития конечностей (маленькие их размеры, сращение лучевой и локтевой костей), врожденные пороки сердца, необычный внешний вид.

Практически все женщины с дополнительной X-хромосомой могут иметь детей, хотя вероятность спонтанных аборт и хромосомных аномалий у потомства у них повышена. Женщины с тетрасомией и пентасомией имеют риск родить девочку с трисомией или мальчика с синдромом Клайнфелтера, потому что триплоидные оогонии образуют моносомные и дисомные клетки.

Терапия при синдроме полисомии по X-хромосоме симптоматическая.

БОЛЕЗНЬ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА

Болезнь Шерешевского–Тернера, или моносомия по X-хромосоме (единственная моносомия у живорожденных), наблюдается только у женщин. Первым описал это заболевание советский эндокринолог и терапевт Н. А. Шерешевский в 1925 г., затем в 1938 г. — американский эндокринолог Х. Тернер. В 1959 г. К. Форд установил, что у этих больных только одна X-хромосома и кариотип их описывается формулой 45, X0.

Не менее 90 % зачатий с кариотипом 45, X0 abortируются спонтанно. Частота синдрома среди новорожденных девочек составляет 1 : 5000. При росте взрослых женщин 130–145 см эта частота возрастает до 1 : 14.

В настоящее время, помимо моносомии, описанной К. Фордом, выделяют целый ряд других вариантов: «классический» вариант 45, X0 составляет 55 % всех случаев, остальное — мозаичные варианты, делеции короткого и длинного плеча X-хромосомы (46, X0, Xp–; 46, X0, Xq–), изохромосомы (46, X0, i(Xq); 46, X0, i(Xp)), кольцевые хромосомы (46, X0, R(X)).

Новорожденных девочек с синдромом Шерешевского–Тернера часто идентифицируют при сочетании отчетливых фенотипических признаков (наблюдаются у половины новорожденных с этим синдромом):

- масса тела не более 2500 г;

- крыловидные складки кожи на шее сзади — птериgium (лимфоотек, возникший внутриутробно, вызывает кистозную гигрому плода (обнаруживается на УЗИ), которая и объясняет видимые после родов шейные складки);
- лимфатический отек тыльной стороны кистей и стоп (его происхождение объясняется сердечно-сосудистой недостаточностью);
- врожденный порок сердца (коарктация аорты, гипоплазия левых отделов сердца и/или дефект межжелудочковой перегородки).

Примерно у четверти больных диагностируются пороки развития почек.

До 9–10 лет больные девочки развиваются без особенностей. Затем у них отмечается отставание в росте (98 %) и легкая степень задержки психического развития (16 %). Малыши признаками дизэмбриогенеза при этом заболевании являются эпикантус, реже птоз (опущение верхнего века), косоглазие, помутнение хрусталика и/или роговицы глаз, короткая шея, гипоплазия или гипотрофия ногтевых пластинок.

Ведущим симптомом болезни Шерешевского–Тернера является половой инфантилизм, связанный с дисгенезией гонад, что в полной мере раскрывается в пубертатном периоде и старше. Гениталии имеют женское строение со значительной степенью недоразвития. У больных не происходит нормального образования примордиальных фолликул. Герминальные и фолликулярные клетки дегенерируют и почти не вырабатывают эстрогены. Следствием этого являются бесплодие, первичная аменорея, недоразвитость молочных желез, скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах.

У больных наблюдается гормонозависимое снижение роста. В возрасте 16–23 лет их рост равен в среднем 135 см (у здоровых сверстниц — 158 см).

У взрослых отмечают нарушения скелета, черепно-лицевые дисморфии, вальгусную девиацию коленных и локтевых суставов, укорочение метатарзальных и метатарзальных костей, остеопороз, бочкообразную грудную клетку, низкий рост волос на шее, антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикантус, ретрогению. В процессе взросления возможны различные варианты личностной деформации, обусловленной вторичной невротизацией на почве феминного косметического несоответствия.

Течение заболевания в значительной степени зависит от того, какая именно X-хромосома утрачена — материнская (80–85 %) или отцовская (15–20 %). При потере материнской X-хромосомы может происходить прекращение развития зародыша и его спонтанная элиминация уже на стадии эмбриогенеза. Если этого не происходит, у плода развиваются тяжелые нарушения сердечно-сосудистой системы. В случае потери отцовской X-хромосомы врожденные пороки, как правило, отсутствуют и умственное развитие больных девочек более сохранное, чем в первом случае. Определение принадлежности X-хромосомы важно при медико-генетическом прогнозе состояния будущего ребенка и решении родителей в отношении пролонгирования беременности с плодом, у которого при пренатальном кариотипировании выявлена болезнь Шерешевского–Тернера.

У части девушек, которым клинически поставлен диагноз этой хромосомной болезни, может наблюдаться мозаичный вариант заболевания. Соотношение клеток с нормальным и патологическим кариотипом коррелирует с состоянием пациентки. У некоторых из них наблюдается нормальное развитие вторичных половых признаков, включая гениталии. Более того, такие женщины способны в отдельных случаях беременеть традиционным способом.

Лечение женщин с синдромом Шерешевского–Тернера комплексное, направлено на исправление имеющихся аномалий. До 12–14 лет девочкам проводится терапия, корригирующая задержку роста (терапия гормоном роста позволяет прибавить 6–12 см). С 13–14 лет — гормональное лечение препаратами женских половых гормонов, которые вызывают формирование вторичных половых признаков и менструального цикла. Оперативно проводится лечение врожденных пороков развития, с помощью пластической хирургии корригируются косметические нарушения. Проводится психотерапия.

Прогноз: современная гормональная терапия и экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорской яйцеклетки дают возможность рождения здорового ребенка женщинам, имеющим моносомию по X-хромосоме.

СИНДРОМЫ ЧАСТИЧНЫХ АНЕУПЛОИДИЙ

Синдромы частичных анеуплоидий — это гетерогенная группа заболеваний, обусловленная хромосомными мутациями в виде избытка (частичная трисомия) либо недостатка (частичная моносомия) генетического материала или одновременно и тем и другим эффектом разных измененных участков хромосомного набора.

Частичные анеуплоидии возникают главным образом в результате неточного кроссинговера в хромосомах с инверсиями или транслокациями. Лишь в небольшом числе случаев возможно первичное возникновение делеций в гамете или в клетке на ранних стадиях дробления.

На данный момент обнаружено около 1000 разных вариантов хромосомных мутаций, унаследованных от родителей или возникших в раннем эмбриогенезе. Однако клиническими формами хромосомных синдромов считают только те перестройки (около 100), по которым описано несколько пробандов с совпадением характера цитогенетических изменений и клинической картины. Общие закономерности корреляций клинической картины и характера хромосомных мутаций выявить трудно, потому что многие формы частичных анеуплоидий элиминируются в эмбриональном периоде.

Большинство форм частичных трисомий и моносомий не повторяют клиническую картину полных анеуплоидий. Они являются самостоятельными нозологическими формами. Лишь у небольшого числа пациентов клинический фенотип при частичных анеуплоидиях совпадает с таковым при полных формах (синдром Шерешевского–Тернера, синдром Дауна). В этих

случаях речь идет о частичной анеуплоидии по так называемым критическим для развития синдрома районам хромосом.

Фенотипические проявления любых ауtosомных делеционных синдромов состоят из двух групп аномалий:

– неспецифических находок, общих для многих различных форм частичных ауtosомных анеуплоидий (задержка пренатального развития, микроцефалия, гипертелоризм, эпикантус, явно низко расположенные уши, микрогнатия, клинодактилия и т. д.);

– комбинации находок, типичных для данного синдрома.

Наиболее вероятное объяснение причин неспецифических находок (большинство из которых не имеют клинического значения) — это неспецифические эффекты ауtosомного дисбаланса как такового, а не результаты делеций или дупликаций специфических локусов.

Хромосомным синдромам, обусловленным частичными анеуплоидиями, присущи общие свойства всех хромосомных болезней: врожденные нарушения морфогенеза (врожденные пороки развития, дисморфии), нарушение постнатального онтогенеза, тяжесть клинической картины, сокращенная продолжительность жизни.

СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО КРИКА

Данный синдром обусловлен терминальной делецией (от $1/3$ до $1/2$) короткого плеча одной из 5-й пары хромосом (5p-).

Заболевание описано в 1963 г. Дж. Леженом. Соотношение мужчин и женщин — 1 : 1,3. Кариотип 46, XX, 5p- или 46, XY, 5p-. Частота заболевания — 1 : 45 000. На настоящий момент описано несколько сотен больных.

Характерными признаками заболевания являются черепно-лицевые аномалии: микроцефалия, лунообразная форма лица, деформированные и низко расположенные ушные раковины, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, эпикантус, микрогнатия, высокое небо, плоская спинка носа. Одним из диагностических признаков является необычный плач, напоминающий требовательный кошачий крик или мяуканье, который возникает из-за сужения гортани, мягкости хрящей, меньших размеров надгортанника, складчатости слизистой оболочки. Мышечный тонус снижен, может наблюдаться диастаз прямых мышц живота. Характерны врожденные пороки сердца и других внутренних органов, косоглазие, атрофия зрительных нервов, изменение сетчатки, синдактилия стоп, косолапость.

По мере роста ребенка специфический крик и мышечная гипотония исчезают. В дальнейшем развивается глубокая умственная отсталость, имбецильность или идиотия.

Витальный прогноз относительно благоприятный и зависит от тяжести пороков внутренних органов и качества оказываемой медицинской помощи. Большинство больных умирают в первые годы жизни от пневмонии или сердечно-сосудистой недостаточности, около 10 % достигают 10-летнего возраста. Описаны единичные случаи, когда больные достигали 50-летнего возраста.

СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МИКРОСТРУКТУРНЫМИ АБЕРРАЦИЯМИ ХРОМОСОМ

Имеется группа синдромов, обусловленных незначительными, размером до 5 млн пар оснований, делециями (микроделеционный синдром) или дупликациями (микродупликационный синдром) строго определенных участков хромосом.

Частота встречаемости невысокая — от 1 : 50 000 до 1 : 100 000 новорожденных.

Многие из этих синдромов первоначально были описаны как доминантные заболевания (точечные мутации), однако с помощью современных высокоразрешающих цитогенетических методов была установлена истинная этиология данных заболеваний. Пример расшифровки механизмов развития данных синдромов отражает взаимное проникновение цитогенетических методов в генетический анализ и молекулярно-генетических методов в клиническую цитогенетику. Это помогает устанавливать природу ранее непонятных наследственных болезней, а также выяснять функциональные зависимости между генами.

Болезни, которые возникают вследствие микроделений участка хромосомы, содержащего несколько генных локусов, предложено называть *смежными генными синдромами*. Они занимают промежуточное положение между менделирующими моногенными заболеваниями и хромосомными болезнями. Для формирования клинической картины данной группы заболеваний принципиально важно отсутствие продукта нескольких генов, затрагиваемых микроделением. Типичным примером такого заболевания является **синдром Прадера–Вилли**, возникающий вследствие микроделеции размером 4 млн пар оснований в регионе q11–q13 на хромосоме 15 отцовского происхождения (del (15) (q11–q13) отц.). Типичные проявления данного синдрома — ожирение туловища и проксимальных отделов конечностей, дисморфии лицевого черепа, гипотония, гипогонадизм, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы.

Если такая же делеция возникает на хромосоме материнского происхождения, возникает **синдром Ангельмана** (del (15) (q11–q13) мат.). Его проявления — необычное лицо, атаксия, гипотония, эпилепсия, пароксизмы смеха, микроцефалия, отсутствие речи.

Синдром ДиДжорджи (Ди Георге), или велокардиофациальный синдром (del (22) (q11.2)), обусловлен делецией 22-й хромосомы. В классическом варианте этот синдром представляет собой триаду, состоящую из врожденного порока сердца, гипоплазии (аплазии) тимуса и гипокальциемии как результата гипоплазии парашитовидных желез.

Частота встречаемости — от 1 : 4000 до 1 : 6000 новорожденных, половой или этнической предрасположенности не выявлено.

Проявления порока отличаются по мере взросления пациентов: на первом году жизни по тяжести преобладают порок сердца и гипокальциемия, а с возрастом большее значение имеет задержка психомоторного развития, инфекционные и аутоиммунные осложнения.

Врожденный порок сердца выявляется у 80 % пациентов с данным синдромом. Наиболее вероятны перерыв дуги аорты, общий артериальный ствол, тетрада Фалло. Однако и другие пороки не исключают данного синдрома.

У 70 % пациентов с синдромом ДиДжорджи выявляется велофарингеальная недостаточность в виде расщепления неба, губы, раздвоения уздечки неба, гнусавого голоса, снижения обоняния, кондуктивной и/или сенсоневральной тугоухости.

Фенотипически характерны удлиненное лицо, микрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, глазной гипертелоризм, низко расположенные и деформированные ушные раковины, задержка физического развития, нарушение осанки.

Иммунологические нарушения встречаются в 77 % случаев, при этом чаще поражается Т-клеточное звено (предрасположенность к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям). Доля аутоиммунных заболеваний у таких пациентов выше, чем в популяции (8,5 %).

У 70–90 % пациентов с синдромом ДиДжорджи происходит задержка речевого и психомоторного развития. Часть из них страдает от судорожного синдрома в результате метаболических изменений.

Лечение направлено на купирование осложнений, возникающих в разные возрастные периоды. До 5 лет показаны оперативное вмешательство по поводу порока сердца, пороков развития лицевого скелета, устранение проблем с глотанием и кормлением (иногда необходима постановка гастростомы), коррекция метаболических нарушений (Са, витамин D). Такие пациенты, как правило, нуждаются в помощи логопеда, иммунолога. В школьном возрасте на первый план выходят коррекция поведенческих проблем, расстройства аутистического спектра. В этом возрасте возрастает роль рецидивирующих заболеваний респираторной системы. Во взрослом возрасте психиатрические проблемы являются доминирующими (психоз, шизофрения, депрессия, биполярное расстройство).

ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пренатальная диагностика — это комплекс диагностических мероприятий, направленных на выяснение состояния плода в любые сроки беременности с целью оптимизации тактики ведения беременности.

С помощью методов пренатальной диагностики, которые в свою очередь делятся на инвазивные и неинвазивные, выявляются хромосомные аномалии, генные перестройки, пороки развития органов, внутриутробное инфицирование, болезни обмена, нарушение работы плаценты, опухоли и другие болезни.

К *неинвазивным* методам относятся:

1. УЗИ плода: наиболее признанной в мировой медицинской практике считается трехкратная схема УЗИ плода (11–14; 18–22; 32–35 недель).

2. Определение специфических сывороточных маркеров в крови матери (хорионического гонадотропина, ассоциированного с беременностью, белка А, плацентарного фактора роста и др.).

3. Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) — это исследование генетического материала плодного происхождения, который появляется в крови будущей мамы с 4–5-й недели беременности. К 9–10-й неделе детской (фетальной) ДНК становится достаточно, чтобы определить пол плода, а также с вероятностью 99,9 % рассчитать риск развития у будущего ребенка наиболее частых хромосомных аномалий:

- синдрома Дауна (трисомия по хромосоме 21);
- синдрома Эдвардса (трисомия по хромосоме 18);
- синдрома Патау (трисомия по хромосоме 13);
- синдрома Тернера (только у девочек, моносомия по хромосоме X);
- синдрома Клайнфелтера (только у мальчиков, две хромосомы X и одна хромосома Y);
- синдрома трисомии по X-хромосоме (только у девочек);
- синдрома Джейкобса (только у мальчиков);
- числовых анеуплоидий других хромосом.

Варианты НИПТ:

- полногеномный тест — определяет числовые аномалии всех хромосом;
- таргетный тест — определяет числовые аномалии X- и Y-, 13, 18, 21-й хромосом.

Данные тесты выполняются только при одноплодной беременности.

Исследование проводится как при беременности, наступившей естественным путем, так и при беременности после экстракорпорального оплодотворения с собственной или донорской яйцеклеткой, а также в случае суррогатного материнства.

К *инвазивным* методам диагностики состояния плода относятся:

1. Биопсия ворсин хориона — забор клеток хориона. Проводится на сроке беременности 10–14 недель.

2. Амниоцентез — прокол плодного пузыря с целью взятия околоплодной жидкости и находящихся в ней клеток плода. Проводится на сроке беременности 16–22 недели.

3. Кордоцентез — забор крови из пуповины плода. Проводится на сроке беременности 18–22 недели.

4. Плацентоцентез — забор тканей плаценты. Проводится на сроке беременности 18–22 недели.

Основной задачей этих инвазивных методов является забор клеток и биологических жидкостей плода с целью проведения дальнейшего цитогенетического, биохимического или молекулярно-генетического исследования.

Наибольшее значение в диагностике хромосомных заболеваний имеют методы кариотипирования и определения полового хроматина.

Кариотипирование — цитогенетическое исследование, позволяющее определить численные и структурные отклонения хромосомного набора. Материал для исследования — венозная кровь. Кариотипирование с использованием методов дифференциального окрашивания позволяет выявить численные и структурные изменения в хромосомах. Кариотипирование с использованием методов флюоресцентной гибридизации используют для определения небольших делеций или дупликаций на хромосоме.

Половой хроматин — это спирализованная X-хромосома. Одна из X-хромосом у женщин инактивируется на 16–19-е сутки эмбрионального развития, а вторая остается активной. Спирализованная X-хромосома обнаруживается в ядрах соматических клеток в виде темной, хорошо окрашивающейся глыбки. В норме у женщин обнаруживают половой хроматин в более чем 20 % клеток, а у мужчин он в норме отсутствует. Метод *определения полового хроматина* используют для диагностики хромосомных болезней, связанных с изменением числа X-хромосом. Существует также методика определения Y-хроматина, которая используется для диагностики синдрома полисомии. Материал для исследования — буккальный эпителий.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Перечислите виды хромосомных мутаций:

- а) делеция;
- б) инверсия;
- в) транскрипция;
- г) аутофагия.

2. Укажите кариотип мальчика с синдромом Дауна (полная трисомия):

- а) 47, XY (+21);
- б) 47, XX (+21);
- в) 47, XY (+13);
- г) 47, XY (+18).

3. Укажите кариотип девочки с синдромом Патау (полная трисомия):

- а) 47, XY (+21);
- б) 47, XX (+13);
- в) 47, XY (+13);
- г) 47, XY (+18).

4. Укажите кариотип девочки с синдромом Эдвардса (полная трисомия):

- а) 47, XY (+21);
- б) 47, XX (+13);
- в) 47, XX (+18);
- г) 47, XY (+18).

5. Укажите кариотип ребенка с синдромом Клайнфелтера:

- а) 47, XXУ;
- б) 48, XXXУ;
- в) 47, XX (+18);
- г) 47, XY (+18).

6. Укажите кариотип ребенка с синдромом Шерешевского–Тернера:

- а) 47, XXУ;
- б) 48, XXXУ;
- в) 45, X0;
- г) 47, XY (+18).

7. Укажите кариотип ребенка с синдромом кошачьего крика:

- а) 47, XXУ;
- б) 48, XXXУ;
- в) 45, X0;
- г) 46, XX, 5p-.

8. К неинвазивным методам пренатальной диагностики относятся:

- а) УЗИ плода;
- б) определение уровня хорионического гонадотропина человека;
- в) биопсия ворсин хориона;
- г) НИПТ.

9. К инвазивным методам пренатальной диагностики относятся:

- а) УЗИ плода;
- б) плацентоцентез;
- в) биопсия ворсин хориона;
- г) амниоцентез.

10. НИПТ позволяет выявить следующие патологии:

- а) синдром Дауна;
- б) синдром Патау;
- в) синдром Клайнфелтера;
- г) муковисцидоз.

Ответы: 1 — а, б; 2 — а; 3 — б; 4 — в; 5 — а, б; 6 — в; 7 — г; 8 — а, б, г; 9 — б, в, г; 10 — а, б, в.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бочков, Н. П.* Клиническая генетика : учеб. / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. 4-е изд., доп. и перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 592 с.
2. *Баранов, В. С.* Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. Санкт-Петербург : Издательство Н-Л, 2006. 640 с.
3. *Молекулярно-генетическая* диагностика хромосомных заболеваний с помощью мультиплексной лигазной цепной реакции / Е. А. Котелевская [и др.]. Санкт-Петербург : СПбПУ, 2011. 247 с.
4. *Пашков, А. А.* Лекции по медицинской генетике : учеб. пособие / А. А. Пашков. Витебск : ВГМУ, 2003. 160 с.
5. *Бабцева, А. Ф.* Медицинская генетика : учеб. пособие / А. Ф. Бабцева, О. С. Юткина, Е. Б. Романцева. Благовещенск : Амурская гос. мед. академия, 2012. 165 с.
6. *Ньюсбаум, Р.* Медицинская генетика : учеб. пособие / Р. Ньюсбаум, Р. Мак-Иннес, Х. Виллард ; пер. с англ. под ред. Н. П. Бочкова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.
7. *Горбунова, В. Н.* Медицинская генетика : учеб. / В. Н. Горбунова. Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2012. 357 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	4
Введение	5
Классификация.....	5
Аутосомные трисомии	6
Синдром Дауна.....	6
Синдром Патау	9
Синдром Эдвардса	9
Цитогенетические аномалии половых хромосом.....	10
Синдром полисомии Y-хромосомы у мужчин.....	11
Синдром Клайнфелтера.....	12
Синдром полисомии X-хромосомы у женщин	13
Болезнь Шерешевского–Тернера	14
Синдромы частичных анеуплоидий.....	16
Синдром кошачьего крика	17
Синдромы, обусловленные микроструктурными абберациями хромосом.....	18
Диагностика хромосомных заболеваний.....	20
Самоконтроль усвоения темы	21
Список использованной литературы	23

Учебное издание

Чистый Антон Геннадьевич
Чиркун Екатерина Евгеньевна
Микульчик Наталья Владимировна

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. И. Саванович
Старший корректор А. В. Царь
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 03.03.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,2. Тираж 30 экз. Заказ 131.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.