



УДК 575:616-053.2

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-4

А.Д. Колотий<sup>1,2</sup>, С.Г. Ворсанова<sup>1,2</sup>,  
Ю.Б. Юров<sup>1,2</sup>, О.С. Куринная<sup>1,2</sup>,  
М.А. Зеленова<sup>1,2</sup>, К.С. Васин<sup>1,2</sup>,  
И.А. Демидова<sup>1,2</sup>, В.С. Кравец<sup>1,2</sup>,  
В.О. Шаронин<sup>2</sup>, М.А. Булатникова<sup>3</sup>,  
В.Ю. Воинова<sup>1,2</sup>, С.В. Боченков<sup>1</sup>,  
И.Ю. Юров<sup>1,2,4</sup>

Цитогенетический анализ в эпоху  
высокоразрешающих молекулярно-  
цитогенетических методов: возможности  
«обратного» кариотипирования<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Талдомская ул., д. 2, г. Москва, 125412, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научный центр психического здоровья», Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация

<sup>3</sup> Медицинский центр «Покровский» ООО "ПБСК", Большой пр. В.О., д. 85, г. Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация  
Авторы для переписки: С.Г. Ворсанова (svorsanova@mail.ru), И.Ю. Юров (ivan.iourov@gmail.com)

#### Аннотация

**Актуальность:** Внедрение высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов в клиническую практику позволило определять сложные «скрытые» структурные хромосомные перестройки, не выявленные классическим цитогенетическим анализом. Некоторые из них, размером от 5 млн пар нуклеотидов, можно определить с помощью повторного или «обратного» кариотипирования, проведенного после молекулярных исследований. В этом случае применяется «таргетный» подход к исследованию перестроенной хромосомы на метафазных пластинках с разрешением 500-800 полос на гаплоидный кариотип. «Обратное» кариотипирование необходимо для дальнейшего цитогенетического обследования семьи больного ребенка на носительство возможной сбалансированной хромосомной перестройки, поскольку она не может быть выявлена молекулярным методом. **Цель исследования:** Выявить методом «обратного» кариотипирования сложные структурные хромосомные перестройки, обнаруженные молекулярно-цитогенетическими методами, у больных детей, первичное кариотипирование которых не определило хромосомные аномалии;

<sup>1</sup> Материалы настоящей работы были представлены на конференции «Медицинская геномика: мультидисциплинарные аспекты», посвященной памяти проф. Юрова Юрия Борисовича – основоположника молекулярной цитогенетики и цитогеномики, проходившей с 27 по 29 марта 2019 года в Санкт-Петербурге.

провести цитогенетическое и FISH исследования родителям для прогноза будущего потомства. **Материалы и методы:** Проведено повторное цитогенетическое исследование («обратное» кариотипирование) девяти детям с задержкой психоречевого и психомоторного развития, пороками и/или микроаномалиями развития, имеющим несбалансированные структурные хромосомные (геномные) аномалии, выявленные методом молекулярного кариотипирования. Проведено цитогенетическое и FISH исследования их родителям. В работе были использованы классические цитогенетические методы, FISH исследование, молекулярное кариотипирование с оригинальным биоинформатическим анализом. **Результаты:** Приведены цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинические данные о 9-ти пациентах с задержками развития, пороками и/или микроаномалиями развития, имеющих несбалансированные структурные хромосомные аномалии размером от 4,7 млн пар нуклеотидов и более, а также данные об обследовании их родителей. Все девять случаев «скрытых» хромосомных перестроек были выявлены повторным «обратным» кариотипированием. В большинстве случаев аномалия представляла собой изменение дифференциальной исчерченности участка перестройки при неизменной длине хромосомы. Обследование родителей позволяет проводить корректное медико-генетическое консультирование семьи. **Заключение:** Применение «обратного» кариотипирования показало его эффективность для детекции небольших по размеру, но цитогенетически видимых, перестроек. Молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования должны использоваться совместно для достижения наиболее корректных результатов генетической диагностики в семье, включая больного ребёнка.

**Ключевые слова:** «обратное» кариотипирование; молекулярное кариотипирование; «скрытые» хромосомные перестройки; задержка психоречевого (ЗППР) и психомоторного развития (ЗПМР); микроаномалии развития (МАР)

**Благодарности:** Исследование частично выполнено в рамках государственного задания № АААА-А18-118051590122-7, «Персоналифицированная геномика недифференцированных форм умственной отсталости у детей», 2018-2020 гг.

**Для цитирования:** Колотий АД, Ворсанова СГ, Юров ЮБ, и др. Цитогенетический анализ в эпоху высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов: возможности «обратного» кариотипирования. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):44-64. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-4

Alexey D. Kolotii<sup>1,2</sup>, Svetlana G. Vorsanova<sup>1,2</sup>,  
Yuri B. Yurov<sup>1,2</sup>, Oksana S. Kurinnaia<sup>1,2</sup>,  
Maria A. Zelenova<sup>1,2</sup>, Kirill S. Vasin<sup>1,2</sup>,  
Irina A. Demidova<sup>1,2</sup>, Victor S. Kravets<sup>1,2</sup>,  
Vasiliy O. Sharonin<sup>2</sup>, Marina A. Bulatnikova<sup>3</sup>,  
Victoria Y. Voinova<sup>1,2</sup>, Sergey V. Bochenkov<sup>1</sup>,  
Ivan Y. Iourov<sup>1,2,4</sup>

**Cytogenetic analysis in the era of high-resolution molecular-cytogenetic methods: the potential of «reverse» karyotyping**

<sup>1</sup> Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics,  
Pirogov Russian National University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>2</sup> Mental Health Research Center,

34 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> Medical Center “Pokrovsky”,

85 Bolshoy Ave. V.O., St. Petersburg, 199106, Russia

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,

bld. 1, 2/1 Barikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Corresponding authors: Svetlana G. Vorsanova (svorsanova@mail.ru) and Ivan Y. Iourov (ivan.iourov@gmail.com)

## Abstract

**Background:** The introduction of high-resolution molecular-cytogenetic methods to clinical practice has allowed to reveal complex “cryptic” structural chromosomal rearrangements, which could not be detected by a standard cytogenetic analysis. The rearrangements larger than 5 Mb may be discovered by a repeated, or “reverse” karyotyping, performed after molecular studies. In these cases the target approach to investigation of a rearranged chromosome on metaphase spreads with the resolution of 500-800 bands should be used. The “reverse” karyotyping is necessary for further analyses of the diseased child’s family in order to find possible balanced rearrangements, as they cannot be revealed by molecular methods. **The aim of the study:** We performed additional cytogenetic analysis (“reverse” karyotyping) for 9 children with developmental and motor delay, congenital malformations and dysmorphic features, carrying unbalanced structural chromosomal abnormalities, detected by molecular karyotyping, as well as standard karyotyping and FISH for their parents. We used conventional cytogenetic methods, FISH, and molecular karyotyping with bioinformatic algorithms. **Materials and methods:** A repeated cytogenetic study (“reverse” karyotyping) was conducted for 9 children with developmental and motor delay, congenital malformations and dysmorphic features, carrying unbalanced structural chromosomal abnormalities, detected by molecular karyotyping, as well as standard karyotyping and FISH for their parents. We used conventional cytogenetic methods, FISH, and molecular karyotyping with bioinformatic algorithms. **Results:** The study provides cytogenetic, molecular-cytogenetic and clinical data on 9 children with developmental delay, congenital malformations and/or dysmorphisms, which carry unbalanced structural chromosomal abnormalities from 4.7 Mb in size, and data of their parents analyses. All 9 cases of “cryptic” chromosomal rearrangements were detected by a repetitive “reverse” karyotyping. In most cases the rearrangement represented a change of differential staining (banding) of the rearranged locus with no visible changes of the chromosome length. The parents’ analyses allow for correct genetic family counseling. **Conclusion:** The application of “reverse” karyotyping appeared to be effective in detection of small but cytogenetically visible rearrangements. Combined molecular-cytogenetic and cytogenetic methods should be used to obtain the most precise results in these families, including the diseased child.

**Keywords:** “reverse” karyotyping; molecular karyotyping; “cryptic” chromosomal rearrangements; speech, developmental and motor delay; dysmorphisms

**Acknowledgements:** The study was partially carried out as part of state assignment No. AAAA-A18-118051590122-7, “Personified genomics of undifferentiated forms of mental retardation in children”, 2018-2020.

**For citation:** Kolotii AD, Vorsanova SG, Yurov YuB, et al. Cytogenetic analysis in the era of high-resolution molecular-cytogenetic methods: the potential of «reverse» karyotyping. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):44-64. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-4

**Введение.** Внедрение высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов в клиническую практику позволило определять сложные «скрытые» структурные хромосомные перестройки, не выявленные классическим цитогенетическим анализом. Некоторые из них, размером от 5 млн пар нуклеотидов (пн), можно выявить с помощью повторного или «обратного» кариотипирования, проведенного после молекулярных исследований. «Обратное» кариотипирование необходимо для дальнейшего цитогенетического обследования семьи больного ребенка на носительство возможной сбалансированной хромосомной аномалии.

При генетическом обследовании детей с недифференцированной задержкой психоречевого, психомоторного развития, пороками и микроаномалиями развития, как правило, первым лабораторным исследованием является цитогенетический анализ. Известно, что максимальная разрешающая способность цитогенетического метода составляет 5-7 млн пн при условии проведения исследования на хромосомных препаратах с разрешением 500-800 полос на гаплоидный кариотип и дифференциального окрашивания хромосом по длине. В некоторых случаях структурные хромосомные аномалии сложны для выявления ввиду малого размера утраченного/дополнительного хромосомного материала или в случаях несбалансированных транслокаций, если фрагменты перестроенных хромосом имеют одинаковый размер [1, 2, 3]. Методы молекулярного кариотипирования (серийная сравнительная геномная гибридизация – aгауCGH и SNParray), вошедшие в арсенал генетических методов исследования, позволяют выявлять геномный дисбаланс от 1000 пн, и с помощью биоинформатического анализа определять гены, вовлеченные в перестройку [4, 5, 6]. Наряду с субмикроскопическими изменениями генома этими методами выявляются и более крупные участки дисбаланса (от 5 млн пн), которые можно обнаружить цитогенетическим анализом. Однако, довольно часто «первичное» ка-

риотипирование, проведенное пациентам в различных лабораториях мира, сложных аномалий хромосом не выявляет. В таких случаях целесообразно проведение повторного («обратного») кариотипирования после проведения молекулярно-цитогенетических методов для «таргетного» исследования аномальной хромосомы. Проведение «обратного» кариотипирования вызвано необходимостью обследования не только больного ребенка, но и его родителей, а также других членов семьи для выявления возможного носительства сбалансированных перестроек, которые нельзя обнаружить молекулярными методами. Для проведения классического кариотипирования членам семьи необходимо знать о хромосомной перестройке у больного ребенка, чтобы провести поиск изменений в кариотипе у родителей. Наиболее эффективными для обнаружения сбалансированных перестроек могут быть цитогенетический и FISH методы [7]. Однако FISH исследование и необходимые ДНК пробы не всегда доступны в отечественных лабораториях, тогда как «таргетное» кариотипирование, проведенное на хромосомных препаратах с разрешением 550 полос и выше при дифференциальном окрашивании, требует минимальных технических и финансовых затрат. Несомненно, в отдельных, особенно сложных случаях, необходимо применение и FISH метода.

С момента внедрения метода молекулярного кариотипирования в лабораторную практику нами было проведено «обратное» кариотипирование детям, у которых размер участков хромосомного нарушения, выявленного при молекулярном кариотипировании, позволял обнаружить хромосомную перестройку при повторном цитогенетическом исследовании.

В данной статье мы представляем 9 случаев повторного «таргетного» цитогенетического анализа после проведения молекулярно-цитогенетического (молекулярное кариотипирование и в некоторых случаях FISH) обследования детей с хромосомными «скрытыми» микроаномалиями, не выявленными при первичном классиче-

ском кариотипировании, и обследования их семей.

**Цель исследования.** Выявить «обратным» кариотипированием сложные структурные хромосомные перестройки, обнаруженные молекулярным кариотипированием, у больных детей, первичный кариотип которых определён без хромосомных аномалий; провести цитогенетическое и FISH исследования родителям для прогноза будущего потомства.

**Материалы и методы исследования.** Проведены молекулярно-цитогенетические и цитогенетические исследования 9-ти пациентам (детям от 1,5 лет до 14 лет) с ЗПМР, ЗППР и/или МАР и членам их семей. Молекулярное кариотипирование проводили согласно ранее описанному протоколу, при использовании SNP/олигонуклеотидной микроматрицы с разрешением не менее 1 тысячи пн (Affymetrix). Оценка результатов проводилась с помощью ранее разработанной биоинформатической технологии [5, 6]. Цитогенетический анализ проводился на препаратах метафазных и прометафазных хромосом с разрешением 500-800 полос на гаплоидный кариотип при использовании дифференциального окрашивания хромосом по длине (GTG- и CBG-окрашивание), полученных путем культивирования *in vitro* лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной методикой [8, 9]. Культивирование клеток проводилось на питательных средах РВ-МАХ или RPMI-1640(Т), которые позволяют получать хромосомные препараты более высокого разрешения. Колхицин вводили в культуру клеток за 10-20 минут до начала фиксации в конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Анализ проводился под световым микроскопом при увеличении x1150 с использованием компьютерной программы анализа изображения. FISH исследования осуществлялись с использованием специфических ДНК проб из коллекции лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики мозга им. проф. Ю.Б.Юрова ФГБНУ НЦПЗ по ранее описанным протоколам [10, 11]. Результаты кариотипа представ-

лены согласно международной номенклатуре цитогенетики человека (ISCN) [12].

**Результаты и их обсуждение.** Во всех девяти случаях при первичном классическом цитогенетическом исследовании, проведенном в различных отечественных и зарубежных лабораториях, хромосомных аномалий у детей выявлено не было, кариотип был записан как 46,XX или 46,XY. Методом молекулярного кариотипирования у больных детей были обнаружены структурные несбалансированные перестройки протяженностью от 4,7 млн пн и выше. При повторном цитогенетическом исследовании («обратном» кариотипировании) эти перестройки были визуализированы под микроскопом при увеличении x1150. Также были обследованы родители пробандов для уточнения прогноза потомству. Ниже приводятся результаты исследования 9-ти случаев.

#### Случай 1.

У мальчика в возрасте 1 год 7 месяцев клинические признаки были следующие: ЗПМР – голову держит с 4 мес., не ползает, не сидит; ЗППР –речь отсутствует, в том числе нет понимания обращенной речи, не различает родственников, не выделяет мать; диффузная мышечная гипотония. По данным МРТ головного мозга обнаружены микроцефалия, истончение мозолистого тела, атрофия лобных долей без кортикального повреждения. В комплекс МАР входили следующие признаки: широкое лицо, эпикант, «голубые» склеры, микростомия, открытый рот, короткая шея, низко расположенные крупные ушные раковины, брахицефалия; двусторонний крипторхизм, гипоплазия гениталий. У ребёнка наблюдались частые респираторные инфекции, пневмонии.

Методом молекулярного кариотипирования была обнаружена терминальная дупликация Xq27.3q28 (рис. 1а) протяженностью 10,6 млн пн, затронувшая 155 генов, 22 из которых индексированы в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), в том числе гены *MECP2*, *FMR1-AS*, *FMR1-NB*, *AFF2*, *IDS*, *SLC6A8*, *BCAP31*, *LICAM*, *AVPR2*, *FLNA*, *ATP6AP1*, *G6PD*,

**F8.** Симптомокомплекс пробанда был обусловлен в большей степени дупликацией гена *MECP2*, известной, как синдром дупликации гена *MECP2* [13, 14], выявляемый, в основном, у мальчиков [ОМIM:300260].

При «обратном» (повторном) кариотипировании пробанда дополнительный хромосомный материал был обнаружен на длинном плече хромосомы Y, видимый при G- и C- окрашивании (рис. 1б). После-

дующее FISH исследование с ДНК пробой на участок Xq28, где локализован ген *MECP2*, показало, что он является материалом хромосомы X (рис. 1в). Кариотип пробанда – 46,X,der(Y)t(X;Y)(q27.3;q12). При цитогенетическом исследовании, проведенном отцу, выявлен нормальный кариотип – 46,XY при наличии нестабильности хромосом, кариотип матери – 46,XX. На рисунке видна хромосома Y отца без изменений (рис. 1б).

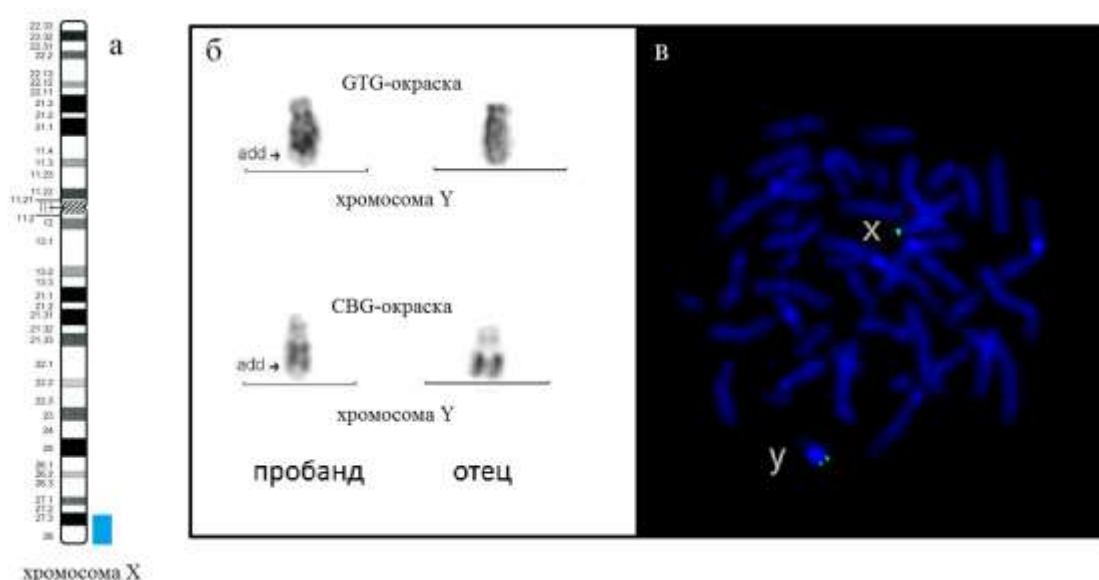


Рис. 1. Результаты молекулярно-цитогенетических и цитогенетических исследований случая 1. а) идеограмма хромосомы X с участком дупликации (указан синим цветом); б) хромосомы Y пробанда и его отца при GTG- и CBG-окрашивании. В терминальной части Yq пробанда расположен G-негативный участок, соответствующий участку Xq28; в) FISH исследование, проведенное пробанду с ДНК пробой на ген *MECP2*. Видны сигналы на хромосомах X и Y, что подтверждает происхождение дополнительного материала от хромосомы X.

Fig. 1. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 1.

а) ideogram of chromosome X hallmarking a duplicated region (shown in blue); б) Y chromosomes of the proband and his father stained by GTG- and CBG-banding. Proband's terminal region Yq contains a G-negative locus corresponding to Xq28; в) FISH analysis with a DNA probe for the *MECP2* gene (proband).

Visible signals on chromosomes X and Y confirm that extra material is derived from chromosome X

## Случай 2.

Клинические признаки у девочки в возрасте 5 лет были следующие: ЗППР, ЗПМР, микроцефалия; МАР: высокий лоб, гипертелоризм глазных щелей и сосков, врожденная глаукома, широкое переносье, оттопыренные ушные раковины, клювовидный нос, постоянно открытый рот.

Методом молекулярного кариотипирования была обнаружена интерстициальная делеция 2q22.1q22.3 (рис. 2а) протя-

женностью 7,9 млн пн, затронувшая 63 гена, 6 из которых индексированы в ОМIM: *NXPH2*, *LRP1B*, *KINU*, *ARHGAP15*, *GTDC1* и ген *ZEB2*, который ассоциирован с синдромом Моват-Уилсона [15, 16], характеризующимся умственной отсталостью, лицевыми МАР и пороками развития внутренних органов [ОМIM:235730].

«Обратным» кариотипированием было обнаружено уменьшение яркости полосы 2q22 у пробанда, что соответствует вы-

явленной делеции (рис. 2б). Кариотип про-  
банда – 46,XX,del(2)(q22.1q22.3). Кариоти-

пы родителей были нормальные (46,XX и  
46,XY).

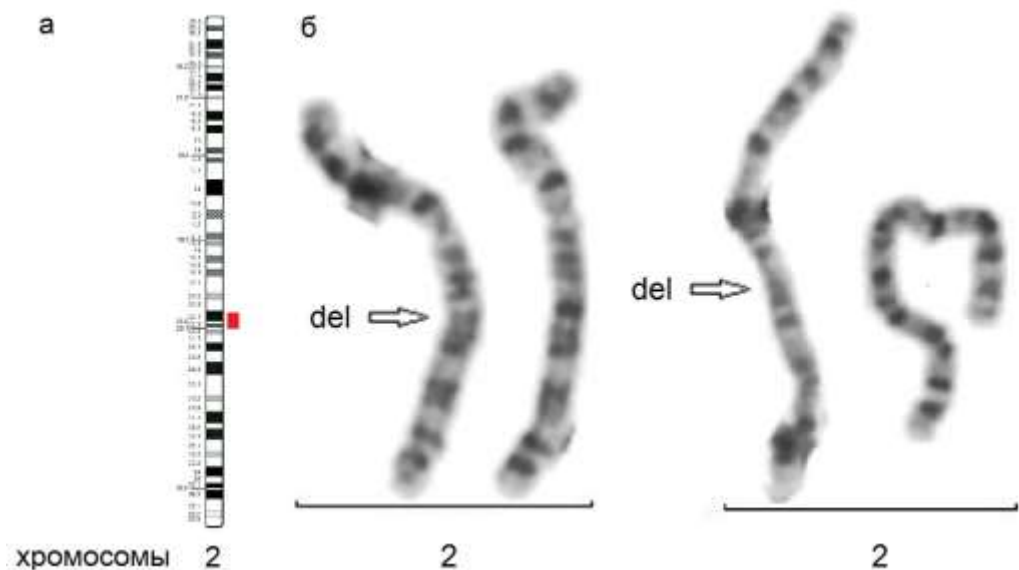


Рис. 2. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 2.  
а) идеограмма хромосомы 2 с указанием участка делеции (красным цветом); б) гомологи хромосомы  
2 из двух метафаз пробанда. В левом гомологе наблюдается делеция участка 2q22.1q22.3 в виде  
уменьшения интенсивности окрашивания полосы 2q22.

Fig. 2. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 2.

а) ideogram of chromosome 2 hallmarking a deleted region (shown in red); б) homologous chromosomes  
2 taken from two metaphases of the proband. The left chromosome contains a 2q22.1q22.3 deletion seen  
as a decrease in color intensity of the band 2q22

### Случай 3.

У девочки в возрасте 2 лет обнаружены следующие клинические проявления: ЗПМР, ЗППР, нарушение походки, микроцефалия, мышечная гипотония, расщелина твердого и мягкого нёба, миопия, тугоухость 1-й степени, ВПС: открытый аортальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

Методом молекулярного кариотипирования была обнаружена интерстициальная делеция 2q22.3q24.1 (рис. 3а) протяженностью 6,7 млн пн, затронувшая 53 гена, 18 из которых индексированы в OMIM: *ACVR2A*, *ORC4*, *MBD5*, *EPC2*, *KIF5C*, *LYPD6*, *MMADHC*, *RND3*, *NMI*, *TNFAIP6*, *RIF1*, *NEB*, *ARL5A*, *CACNB4*, *STAM2*,

*PRPF40A*, *RPRM*, *GALNT13*. Делеции в данном геномном участке ассоциированы с умственной отсталостью, аутистическими расстройствами и врожденными пороками развития, в том числе ген *MBD5* [17], ассоциированный с синдромом микроделеции 2q23.1, имеющим название «синдром псевдо-Ангельмана» [18] из-за схожих фенотипических проявлений.

«Обратное» кариотипирование выявило сложную интерстициальную структурную перестройку, сочетающую делецию с инверсией (рис. 3б). Кариотип пробанда – 46,XX,del(2)(q22.3q24.1),inv(2)(q21.1q22.3). Кариотипы родителей были нормальными (46,XX и 46,XY).

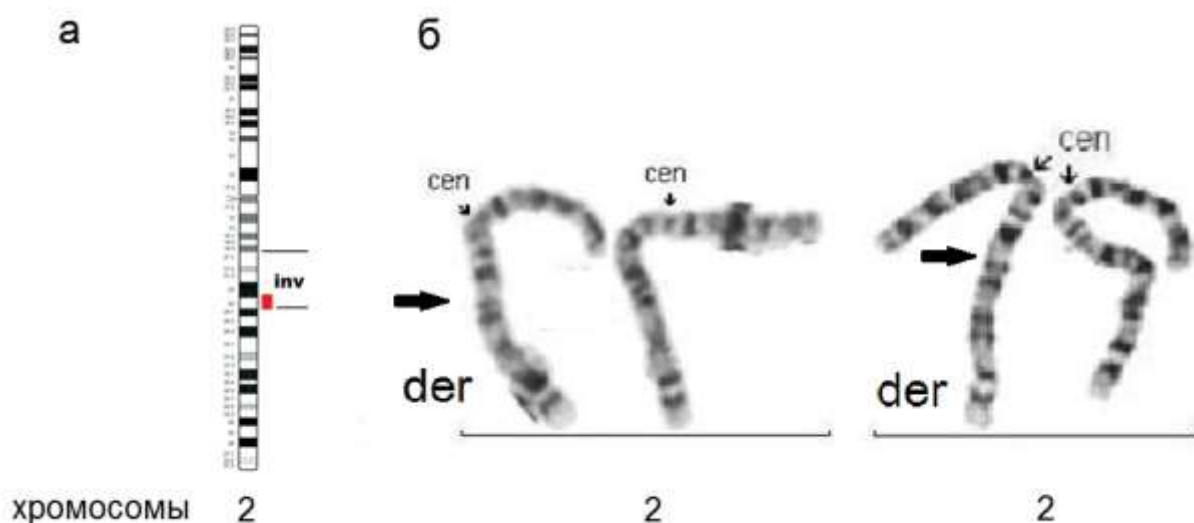


Рис. 3. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 3. а) идеограмма хромосомы 2 с указанными аномалиями: делеция указана красным цветом, инверсия – линиями; б) гомологи хромосомы 2 пробанда из двух метафаз. В левых гомологах наблюдается инверсия 2q21.1q22.3 и делеция участка 2q22.3q24.1.

Fig. 3. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 3.

а) ideogram of chromosome 2 with highlighted abnormalities: the deletion is shown in red, the inversion – with the lines; б) homologous chromosomes 2 from two metaphases (proband). The chromosome contains a 2q21.1q22.3 inversion and a 2q22.3q24.1 deletion

#### Случай 4.

У девочки в возрасте 1,5 года обнаружены следующие клинические признаки: ЗПМР, задержка физического развития (ЗФР), нарушение равновесия, нарушение глотания, порок развития костей черепа (синостоз сагиттального шва), врожденная аномалия дисков зрительных нервов (мегалодиск), лицевые МАР.

Методом молекулярного кариотипирования была выявлена интерстициальная делеция 10q22.1q22.3 (рис. 4а) протяженностью 4,7 млн пн, затронувшая 48 генов, 31 из которых индексирован в OMIM, в том числе следующие гены: *DDIT4*, *DNAJB12*, *MICU1*, *MCU*, *OIT3*, *PLA2G12B*, *P4HA1*, *NUDT13*, *ECD*, *DNAJC9*, *MRPS16*, *ANXA7*, *PPP3CB*, *PLAU*, *VCL*, *KAT6B*, *VDAC2*, *ZNF503*, *KCNMA1*. Следует отме-

тить, что гены *PLAU*, *KAT6B*, *KCNMA1* [19] ассоциированы с задержкой умственного развития, аномалиями головного мозга, лицевыми МАР.

При «обратном» кариотипировании данная делеция визуализировалась под микроскопом при увеличении x1150 благодаря тому, что она захватывала четко различимую полосу хромосомы 10 при дифференциальном окрашивании (10q22.2), отсутствующую в одном из гомологов (рис. 4б). Кариотип пробанда был записан, как 46,XX,del(10)(q22q22). Цитогенетическое исследование, проведенное родителям, аномалий хромосом не выявило (кариотипы – 46,XX и 46,XY). На рисунке видны гомологи хромосомы 10 родителей без изменений (рис. 4в).



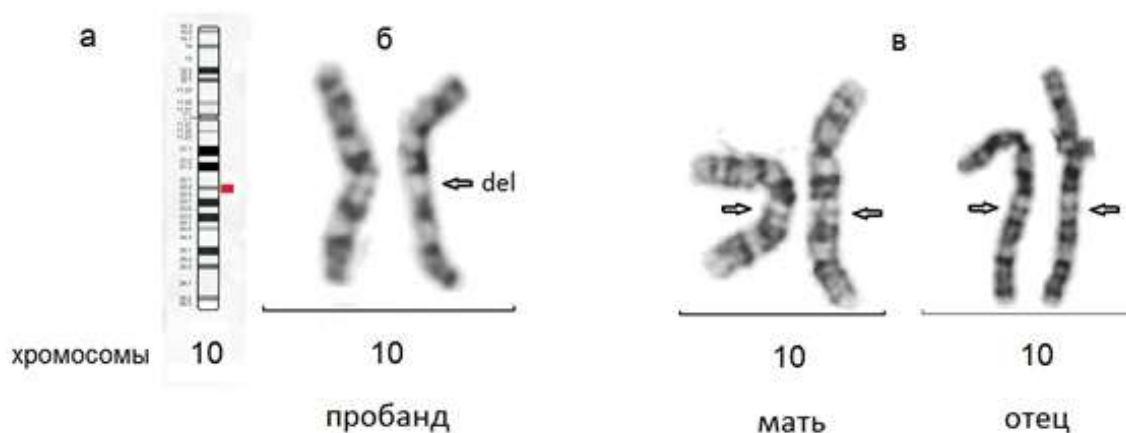


Рис. 4. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетических исследований случая 4. а) идеограмма хромосомы 10 с указанием делеции красным цветом; б) гомологи хромосомы 10 пробанда, в правом гомологе отсутствует G-позитивная полоса 10q22.2; в) хромосомы 10 родителей, в которых полоса 10q22.2 присутствует.

Fig. 4. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 4. а) ideogram of chromosome 10 with a deletion highlighted in red; б) homologues chromosomes 10 of the proband. Chromosome on the right lacks a G-positive 10q22.2 band; в) parental chromosomes 10, in which the 10q22.2 band is present

При исследовании методом молекулярного кариотипирования встречаются случаи сочетания терминальных делеций и дупликаций в разных хромосомах. Такое сочетание предполагает наличие несбалансированной транслокации с присутствием делетированной дериватной хромосомы, терминальный участок которой заменен на участок другой хромосомы. Если при этом имеется различие длины фрагментов, участвующих в перестройке, и это различие составляет более 5 млн пн, то цитогенетическое определение перестройки хромосом возможно с большой вероятностью. Но если участки делеции и дупликации имеют равные размеры, выявить такие перестройки цитогенетическим методом весьма сложно; при этом следует обращать внимание на дифференциальное окрашивание перестроенного участка дериватной хромосомы. Ниже приводятся подобные случаи.

#### Случай 5.

У мальчика в возрасте 4-х лет обнаружены следующие клинические проявления: ЗПРР, ЗПМР, башенная форма черепа, мышечная гипотония, эпилепсия. МАР: телекант, эпикант, широкая переносица,

диспластичные низко расположенные ушные раковины, микрогнатия.

Методом молекулярного кариотипирования были выявлены терминальная делеция 22q13.33 (рис.5а) протяженностью 1млн пн, затронувшая 53 гена, 16 из которых индексированы в OMIM, и терминальная дупликация 17q25.2q25.3 (рис.5а) протяженностью 5,9 млн пн, затронувшая 193 гена, 67 из которых индексированы в OMIM. Наиболее значимым в делетированном участке хромосомы 22 можно выделить ген *SHANK3* [20, 21], делеция которого ассоциирована с синдромом Фелан-МакДермид (Phelan-McDermid syndrome, OMIM:606232) [22]. Гены, локализованные в участке дупликации хромосомы 17, ассоциированы с нарушением речевого и психомоторного развития, эпилепсией. В частности, мутации в гене *TBCD* [23] связаны с прогрессирующей энцефалопатией, атрофией коры головного мозга и истончением мозолистого тела.

Данные результаты указывали на вероятную несбалансированную транслокацию между хромосомами 17 и 22 и наличие у ребенка дериватной хромосомы 22 (рис.5б). Учитывая разницу размеров делеции и дупликации (4,9 млн пн), опреде-

ленную молекулярным кариотипированием, «обратное» кариотипирование позволило обнаружить увеличение длинного плеча в одной из хромосом 22 (рис. 5а,б). Кариотип пробанда – 46,XY,

der(22)t(17;22)(q25.2;13.33). Родители информированы о необходимости проведения цитогенетического и FISH исследований для выявления возможной сбалансированной перестройки хромосом.

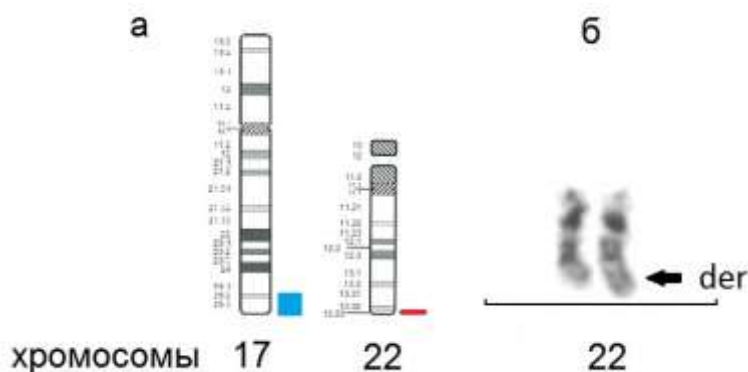


Рис. 5. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 5. а) на идеограммах хромосом 17 и 22 синим и красным цветами указаны участки дупликации и делеции; б) гомологи хромосомы 22 пробанда, стрелкой указано увеличение хромосомы 22 (дериватная хромосома) за счёт фрагмента хромосомы 17.

Fig. 5. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 5.

а) idiograms of chromosomes 17 and 22 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and deletion; б) homologous chromosomes 22 of the proband, the arrow points at the increase in length of the derivative chromosome.

### Случай 6.

У мальчика в возрасте 2 лет обнаружены следующие клинические проявления: грубая ЗПМР, ЗПРР и ЗФР, микроцефалия, мышечная гипотония; врождённый порок сердца; эпилепсия; МАР: гипертелоризм глазных щелей, эпикант, клювовидный нос, маленький рот с опущенными углами, деформированные низко расположенные ушные раковины. Фенотип напоминает синдром Вольфа-Хиршхорна [24].

Методом молекулярного кариотипирования были выявлены: терминальная делеция 4p16.3p16.1 (рис. 6а) протяженностью 8,5 млн пн, затронувшая 215 генов, 83 из которых индексированы в OMIM, и терминальная дупликация 8p23.3p23.1 (рис. 6а) протяженностью 6 млн пн, затронувшая 56 генов, 8 из которых индексированы в OMIM. Фенотипические проявления синдрома Вольфа-Хиршхорна могут быть связаны с делецией генов *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1*, *LETM1*, *NSD2 (WHSC1)*, *NELFA (WHSC2)*, *HTT*, *DOK7*, *ADRA2C*, *MSX1*, *EVC2*, *MYL5*, *GAK*, *C4ORF48* [25, 26]. В участке дупликации хромосомы 8

можно выделить гены *CLN8*, *MCPH1*, *ARHGEF10* [27, 28], связанные с микроцефалией, умственной отсталостью и эпилепсией. По данным литературы, транслокация между хромосомами 4 и 8 относится к рекуррентным реципрокным транслокациям и занимает второе место по частоте после транслокации между хромосомами 11 и 22 – t(11;22)(q23.3;q11.2) [29, 30].

«Обратное» кариотипирование выявило у пробанда G-позитивную окраску терминальной области 4p, характерную для хромосомы 8 (рис. 6б). Произошла замена G-негативного фрагмента хромосомы 4 на схожий по размеру, но G-позитивный фрагмент хромосомы 8. FISH исследование с ДНК пробой на субтеломерный участок короткого плеча хромосомы 4 показало его отсутствие в кариотипе у пробанда. Кариотип пробанда был записан, как 46,XY,der(4)t(4;8)(p16.1;p23.1). Кариотипы родителей были нормальными (46,XX и 46,XY). На рисунке видны гомологи хромосом 4 и 8 родителей без изменений (рис. 6в).

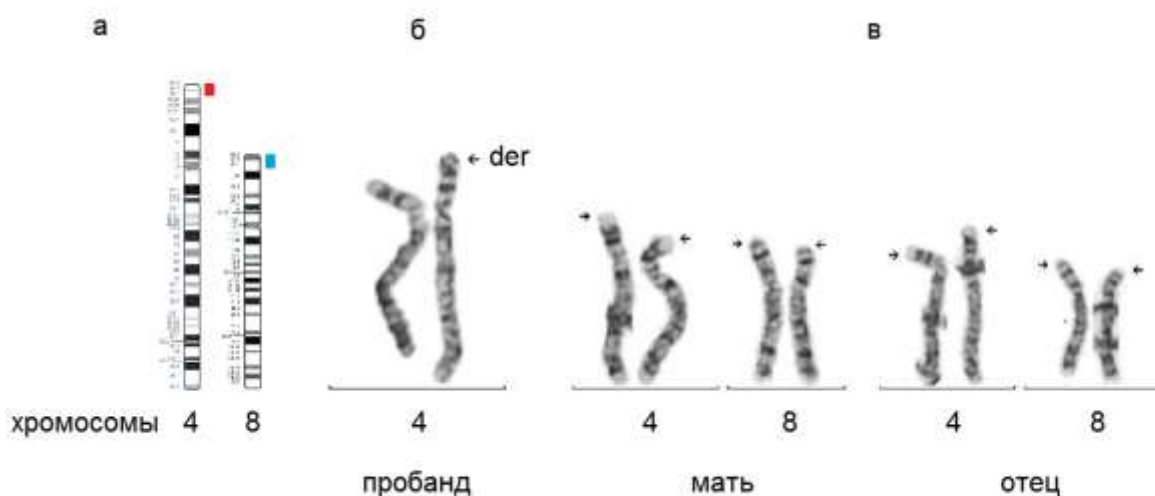


Рис. 6. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетических исследований случая 6. а) на идеограммах хромосом 4 и 8 красным и синим цветами указаны участки делеции и дупликаций; б) гомологи хромосомы 4 пробанда, в правом гомологе хромосомы 4 пробанда видна G-позитивная полоса терминального участка короткого плеча, характерная для подобного участка хромосомы 8; в) гомологи хромосом 4 и 8 родителей пробанда без структурных перестроек.

Fig. 6. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 6.

а) ideograms of chromosomes 4 and 8 are marked with blue and red colors to show a corresponding; б) homologous chromosomes 4 of the proband; the right chromosome demonstrates a G-positive staining of the short arm terminal region, typical for a similar region of chromosome 8; в) homologous chromosomes 4 and 8 of the proband's parents without structural changes.

### Случай 7.

У девочки в возрасте 7 лет обнаружены следующие клинические проявления: грубая ЗППР, микроцефалия, эпилепсия; МАР: короткие глазные щели, эпикант, деформация ушных раковин по типу «ухо сатира», широкая переносица, гипоплазия крыльев носа, вывернутые вперед ноздри, глубокий фильтр, широкий рот.

Методом молекулярного кариотипирования были выявлены: терминальная дупликация 7p22.3p21.2 (рис. 7а) протяженностью 13,8 млн пн, затронувшая 102 гена, 58 из которых индексированы в OMIM, и терминальная делеция 13q33.3q34 (рис. 7а) протяженностью 7,5 млн пн, затронувшая 48 генов, 25 из которых индексированы в OMIM. Среди генов, связанных с фенотипическими проявлениями у пробанда, можно выделить следующие: в хромосоме 7 – гены *BRAT1*, *FAM20C*, *LFNG*, *CARD11*, *AP5Z1*, *ACTB*, *RNF216*, *WIPI2*, *RAC1*, *ACTB*; в хромосоме

13 – *LIG4*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CARS2*, *CHAMP1*.

Результаты молекулярно-цитогенетического исследования предполагали наличие у ребенка дериватной хромосомы 13 от транслокации с хромосомой 7. «Обратное» кариотипирование выявило усиление интенсивности окрашивания G-позитивной терминальной полосы в длинном плече хромосомы 13, сравнимое по интенсивности с полосой 7p21 (рис. 7б). При кариотипировании родителей была обнаружена сбалансированная транслокация с участием хромосом 7 и 13 (гомологи этих хромосом представлены на рисунке) у отца ребенка (рис. 7в). Для уточнения наличия транслокации отцу было проведено FISH исследование с ДНК пробой на терминальный участок 7p. Сигнал был локализован на хромосоме 13 (рис. 7г). Кариотип пробанда – 46,XX,der(13)t(7;13)(p21.2;q33.3), кариотип отца – 46,XY,t(7;13)(p21.2;q33.3).

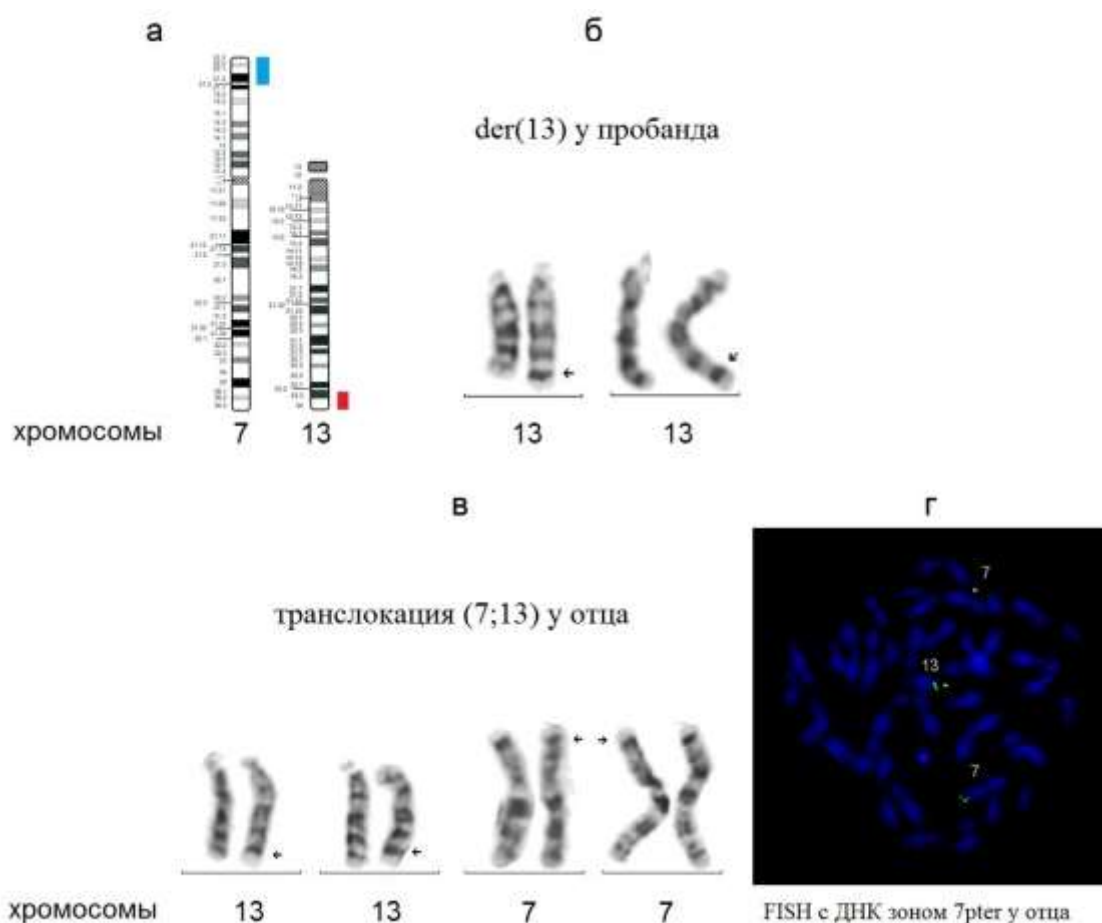


Рис. 7. Результаты молекулярно-цитогенетических и цитогенетических исследований случая 7. а) на идеограммах хромосом 7 и 13 синим и красным цветами указаны участки дупликации и делеции; б) гомологи хромосомы 13 пробанда из двух метафаз: в правом гомологе концевая G-позитивная полоса более интенсивно окрашена по сравнению с нормальным гомологом (указана стрелкой); в) гомологи хромосом 7 и 13 отца из двух метафаз; хромосомы, участвующие в транслокации, указаны стрелками; г) результаты FISH исследования, проведенного отцу с ДНК пробой на терминальный участок короткого плеча хромосомы 7. Сигнал локализован на хромосоме 13, что указывает на транслокацию.

Fig. 7. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 7.

а) ideograms of chromosomes 7 and 13 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and deletion; б) homologous chromosomes 13 of the proband: terminal G-positive band of the chromosome on the right is stained brighter compared to a normal chromosome (marked with an arrow); в) homologous chromosomes 7 and 13 of the father; chromosomes that are involved in the translocation are marked with arrows; г) results of FISH analysis (father) with a DNA probe for a terminal region of the short arm of chromosome 7. A visible signal on chromosome 13 indicates a translocation

### Случай 8.

У девочки в возрасте 6 лет обнаружены следующие клинические проявления: ЗППР, ЗПМР, высокорослость; МАР: удлинённая форма лица, частичный птоз, эпикант, широкая переносица, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, прогнатизм, тонкие оттопыренные ушные раковины со сглаженным рисунком завитка, длинные

пальцы кистей и стоп, широкое пупочное кольцо; эпиактивность на ЭЭГ.

Методом молекулярного кариотипирования были обнаружены: терминальная делеция 4q34.1q35.2 (рис. 8а) протяженностью 14,9 млн пн, затронувшая 202 гена, 35 из которых индексированы в OMIM, и терминальная дупликация 15q25.3q26.3 (рис. 8а) протяженностью 13,6 млн пн, за-

тронувшая 263 гена, 57 из которых индексированы в OMIM. Наиболее значимыми генами в участках перестроек были следующие: для хромосомы 4 – гены *TENM3*, *TRAPPC11*, *SLC25A4*, *UFSP2*, *TLR3*; для хромосомы 15 – *ACAN*, *KIF7*, *LINS1*, *CHSY1*, *CHD2*. Эти результаты предполагали наличие у ребёнка дериватной хромосомы 4 от транслокации с хромосомой 15, при которой длина дериватной хромосомы практически не изменена, поскольку фрагменты имеют сходные размеры.

«Обратное» кариотипирование выявило изменение рисунка терминальной части 4q (рис. 8б) у пробанда при сохранении длины дериватной хромосомы. При кариотипировании родителей была обнаружена сбалансированная транслокация с участием хромосом 4 и 15 (гомологи этих хромосом представлены на рисунке) у отца ребенка (рис. 8в). Кариотип пробанда был записан как 46,XX,der(4)t(4;15)(q34.1;q25.3), кариотип отца – 46,XY,t(4;15)(q34.1;q25.3), кариотип матери – 46,XX.

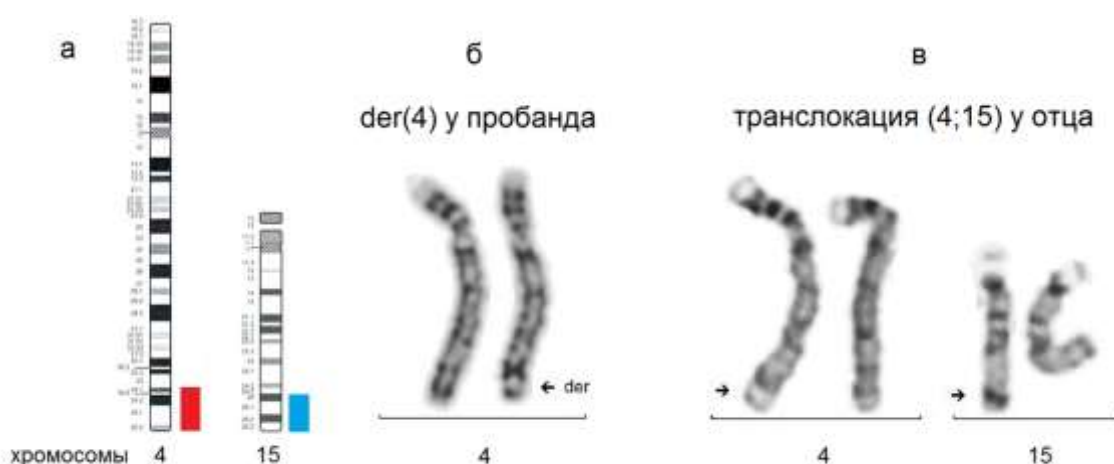


Рис. 8. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 8. а) на идеограммах хромосом 4 и 15 красным и синим цветами указаны участки делеции и дупликации; б) гомологи хромосомы 4 пробанда: терминальный участок длинного плеча дериватной хромосомы 4 (указан стрелкой) имеет изменение рисунка окрашивания по сравнению с гомологом; в) гомологи хромосом 4 и 15 отца пробанда; хромосомы, участвующие в транслокации, указаны стрелками.

Fig. 8. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 8.

а) ideograms of chromosomes 4 and 15 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and a deletion; б) homologous chromosomes 4 of the proband: the terminal region of the long arm of the derivative chromosome 4 (marked by an arrow) exhibits a change in the stain pattern compared to the homologous chromosome; в) homologous chromosomes 4 and 15 of the proband's father; the chromosomes involved in the translocation are marked by arrows

### Случай 9.

У мальчика в возрасте 14 лет обнаружены следующие клинические признаки: глубокая умственная отсталость, эпилепсия, атаксия, частичная атрофия зрительного нерва, множественные клиновидные деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника, крипторхизм (прооперированный), гинекомастия, гипоспадия, дисплазия тазобедренных суставов, иммунодефицит; МАР: глубоко запавшие глаза, гиперплазия верхней

челюсти и десен, диастемы и тремы верхнего зубного ряда, высокое узкое небо, арахнодактилия.

Молекулярное кариотипирование выявило терминальную делецию 8p23.3p23.1 (рис. 9а) протяженностью 7,9 млн пн, затронувшую 171 ген, 20 из которых индексированы в OMIM, и терминальную дупликацию 19p13.3p13.2 (рис. 9а) протяженностью 7 млн пн, затронувшую 301 ген, 225 из которых индексированы в OMIM. В участке делеции хромо-

сомы 8 можно выделить гены *CLN8*, *MCPH1*, *ARHGEF10*; в дублицированном участке хромосомы 19 – *ADAT3*, *ABCA7*, *APC2*, *AP2D1*, *LMNB2*, *TLE6*, *PIP5K1C*, *ATCAU*, *EEF2*, *TICAM1*, *CLPP*, *TUBB4A*. Перечисленные гены связаны с умственной отсталостью, эпилепсией, микроцефалией, атрофией коры головного мозга, скелетными аномалиями, атаксией.

Эти результаты предполагают наличие у ребёнка дериватной хромосомы 8 от транслокации с хромосомой 19, при кото-

рой длина дериватной хромосомы не изменена, поскольку транслоцированные фрагменты одинаковы по размеру.

При «обратном» кариотипировании пробанда было обнаружено изменение окрашивания терминального участка короткого плеча хромосомы 8 (рис. 9б). Кариотип пробанда был записан как 46,XY,der(8)t(8;19)(p23.1;p13.2). Родители информированы о необходимости цитогенетического обследования.

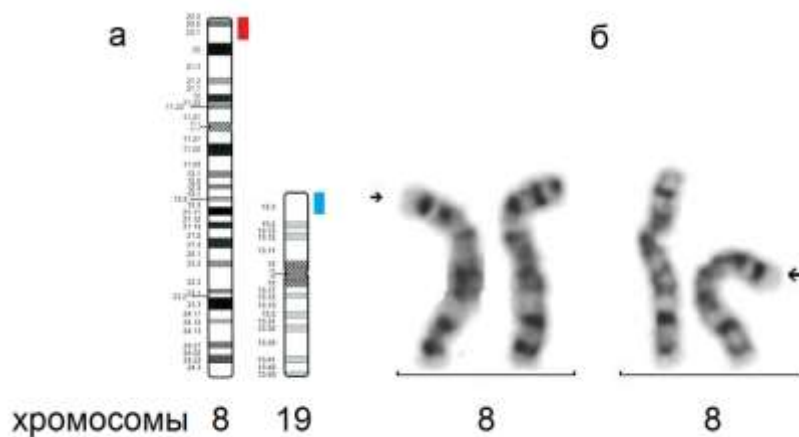


Рис. 9. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 9. а) на идеограммах хромосом 8 и 19 красным и синим цветами указаны участки делеции и дупликации; б) гомологи хромосомы 8 из двух метафаз пробанда: короткое плечо дериватной хромосомы 8 (указана стрелкой) имеет G-негативный терминальный участок, соответствующий хромосоме 19.

Fig. 9. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 9.

а) ideograms of chromosomes 8 and 19 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and deletion; б) homologous chromosomes 8 taken from two metaphases of the proband: the short arm of the derivative chromosome 8 (marked by an arrow) has a G-negative terminal region, corresponding to chromosome 19

В эпоху внедрения высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как серийная сравнительная геномная гибридизация или молекулярное кариотипирование (arrayCGH и SNParray), встает вопрос об эффективности и целесообразности стандартного кариотипирования. Следует отметить, что метод молекулярного кариотипирования имеет разрешающую способность, превосходящую цитогенетический метод во много раз (1000 пн против 5-7 млн пн). Однако молекулярно-цитогенетические методы, в том числе и молекулярное кариотипирование, способны выявить геномный дисбаланс, тогда как

сбалансированные хромосомные перестройки, в основном, определяются цитогенетическим методом (или методом FISH). Кроме того, помимо сбалансированных перестроек, он позволяет выявлять такие изменения генома, как мозаицизм низкого уровня (менее 20% клеток), хромосомную нестабильность, хромосомные онкомаркеры, а также локализацию дублицированного материала в геноме (например, случай 1) [5, 8, 31].

Выявление носительства сбалансированной перестройки в семье при определённых обстоятельствах является необходимой задачей медико-генетического консультирования [32, 33]. Большое количе-

ство генетических повреждений, выявляемых высокоразрешающими методами у больных детей, ставит непростую задачу по обследованию их родителей для прогноза будущего потомства [34, 35, 36]. «Обратное» кариотипирование позволяет частично решить эту задачу путем «таргетного» цитогенетического выявления сбалансированных транслокаций небольшого размера у родителей ребёнка, имеющего несбалансированную перестройку хромосом. Представленные случаи относятся к сложным, «скрытым» структурным хромосомным аномалиям, выявление которых цитогенетическим методом затруднено. В большинстве это уникальные хромосомные перестройки. В случаях, которые мы представляем в данном исследовании, метод молекулярного кариотипирования, эффективно определивший аномалию, заставляет провести повторное «таргетное» цитогенетическое исследование – «обратное» кариотипирование, необходимое для дальнейшего обследования родителей, а при необходимости и других членов семьи. При наличии хромосом высокого разрешения (500-800 полос), как представлено в работе, такая диагностика возможна [3]. Приведенные случаи показывают, что при повторном цитогенетическом исследовании необходимо обращать внимание на изменение рисунка и интенсивности окрашивания полос хромосом, особенно в терминальных участках, для выявления несбалансированных транслокаций, даже в тех случаях, когда длина хромосомы не изменена.

Таким образом, молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования должны использоваться совместно для достижения наиболее корректных результатов в генетической диагностике хромосомных/геномных заболеваний [34, 36].

**Заключение.** С внедрением высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов исследования в клиническую практику, таких как серийная сравнительная геномная гибридизация или молекулярное кариотипирование, встает

вопрос об эффективности и целесообразности стандартного кариотипирования. Следует отметить, что молекулярно-цитогенетические методы, в том числе и молекулярное кариотипирование, способны выявить геномный дисбаланс, тогда как сбалансированные хромосомные перестройки, в основном, определяются цитогенетическими методами или методом FISH. Кроме того, поскольку цитогенетический анализ проводится на клеточном уровне, помимо сбалансированных перестроек, он позволяет выявлять такие изменения генома, как мозаицизм низкого уровня (менее 20% клеток), хромосомную нестабильность, хромосомные онкомаркеры, а также локализацию аномалий в геноме. «Обратное» (повторное) кариотипирование после применения высокоразрешающего молекулярно-цитогенетического метода определяет аномальную хромосому и её участок «таргетно», исходя из результатов молекулярного исследования. Таким образом, молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования, позволяют наиболее эффективно выявлять различные, как несбалансированные, так и сбалансированные геномные нарушения, что способствует корректной диагностике и эффективности медико-генетического консультирования.

Молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования, включая повторное «обратное» кариотипирование, должны использоваться совместно для достижения наиболее корректных результатов в генетической диагностике хромосомных/геномных заболеваний у ребёнка и в его семье.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

#### Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика (учебное пособие). М.: Медпрактика, 2006. 300 с.
2. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью / И.Ю. Юров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.

2016. N 116(7). С. 50-54. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161167150-54>.

3. Выявление микроаномалий хромосом у детей с недифференцированными формами умственной отсталости: оригинальный алгоритм анализа хромосом высокого разрешения методами молекулярной цитогенетики / А.Д. Колотий [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. N 6. С. 1411-1419.

4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // *Mol Cytogenet.* 2014. Vol. 7(1). P. 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М.: Медпрактика-М, 2014. 384 с.

6. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Network-based classification of molecular cytogenetic data // *Curr Bioinformatics.* 2017. Vol. 12, N 1. P.27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. 2013. N 1(57). С. 51-57.

8. Молекулярные и клинические основы наследственных болезней (учебное пособие) / И.Ю. Юров [и др.] М.: Издательский дом «Академии Естествознания», 2018. 100 с.

9. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С.Г. Ворсанова [и др.]. М.: Медпрактика-М, 2008. 300 с.

10. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Soloviev I.V., et al. Original collection of DNA probes for preimplantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal analysis by FISH / (eds): Macek M.Sr., Bianchi D., Cuckle H. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives. Prague. 2002. P. 275-283.

11. Microwave activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis / I.V. Soloviev [et al.] // *Focus.* 1994. Vol. 16, N 4. P.115-116.

12. ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. McGowan-

Jordan J., Simons A., Schmid M. (ed) // S. Karger, Basel, 2016. 139 p.

13. Complex rearrangements in patients with duplications of *MECP2* can occur by fork stalling and template switching / C.M.B. Carvalho [et al.] // *Hum Mol Genet.* 2009. Vol. 18. P. 2188-2203. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp151>

14. Ramocki M.B., Tavyev Y.J., Peters S.U. The *MECP2* duplication syndrome // *Am J Med Genet.* 2010. Vol. 152A. P. 1079-1088. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33184>

15. Mowat D.R., Wilson M.J. Mowat-Wilson syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of Genetic Syndromes.* New York, NY, USA: John Wiley and Sons. 2010. P. 517-529.

16. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23 / D.R. Mowat [et al.] // *J Med Genet.* 1998. Vol. 35(8). P. 617-623. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.35.8.617>

17. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates *MBD5* as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder / M.E. Talkowski [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2011. Vol. 89. P. 551-563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.011>

18. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder / S.V. Mullegama [et al.] // *Int J Molec Sci.* 2015. Vol. 16. P. 7627-7643.

19. Features of *KAT6B*-related disorders in a patient with 10q22.1q22.3 deletion / E. Preiksaitiene [et al.] // *Ophthalmic Genet.* 2017. Vol. 38, N 4. P. 383-386. DOI: <https://doi.org/10.1080/13816810.2016.1227452>

20. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and *SHANK3* deficiency / L. Soorya [et al.] // *Molecular autism.* 2013. Vol. 4, N 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-18>

21. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome / N. Ishikawa [et al.] // *Brain and development.* 2016. Vol. 38, N 1. P. 109-112.

22. Phelan M.C. Deletion 22q13.3 syndrome // *Orphanet j rare diseases.* 2008. Vol. 3, N 14. P. 6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>



23. Biallelic *TBCD* mutations cause early-onset neurodegenerative encephalopathy / N. Miyake [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2016. Vol. 99. P. 950-961.

24. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. // Walter de Gruyter Berlin New York. 2nd ed. Walter de Gruyter Inc., Berlin. 2001.

25. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH) / N.M.C. Maas [et al.] // *J Med Genet.* 2008. Vol. 45. P. 71-80.

26. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of *NELF-A* (*WHSC2*) and *SLBP* identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome / C. Kerzendorfer [et al.] // *Hum Mol Genet.* 2012. Vol. 21. P. 2181-2193.

27. Primary autosomal recessive microcephaly (*MCPH1*) maps to chromosome 8p22-pter / A.P. Jackson [et al.] // *Am J Hum Genet.* 1998. Vol. 63. P. 541-546.

28. Slowed conduction and thin myelination of peripheral nerves associated with mutant Rho guanine-nucleotide exchange factor 10 / K. Verhoeven [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2003. Vol. 73. P. 926-932.

29. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor – gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation / S. Giglio [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2002. Vol. 71. P. 276-285.

30. Kurahashi H., Shaikh T.H., Emanuel B.S. Alu-mediated PCR artifacts and the constitutional t(11;22) breakpoint // *Hum Molec Genet.* 2000. Vol. 9. P. 2727-2732.

31. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism / I.Y. Iourov [et al.] // *Genes.* 2019. Vol. 10, N 379. P. 1-25. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes1005037>

32. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование (3-е изд.) // М: Т-во научных изданий КМК, Авторская академия, 2007. 448с.

33. Недифференцированные формы умственной отсталости у детей: цитогенетические и молекулярно-цитогенетические аспекты / С.Г. Ворсанова [и др.] М.: Издательский дом «Академии Естествознания», 2017. 244 с.

34. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Постгеномные исследования и их возможности для персонализированной психиат-

рии. // Психическое здоровье. 2018. N 5. С. 36-37.

35. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions // *Curr Bioinformatics.* 2017. Vol. 12, N 1. P. 19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>

36. FISH-Based analysis of mosaic aneuploidy and chromosome instability for investigating molecular and cellular mechanisms of disease / S.G. Vorsanova [et al.] // *OBM Genetics.* 2019. Vol. 3, N 1. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1901068>

## References

1. Vorsanova SG, Iourov IY, Chernishev VN. [Medical cytogenetics (teaching medium)]. M: Medpractika; 2006. Russian.

2. Iourov IY, Vorsanova SG, Korostelev SA, et al. [Structural genome variations in autism spectrum disorders with mental retardation]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova.* 2016;116(7):50-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161167150-54>

3. Kolotii AD, Vorsanova SG, Iourov IY, et al. [Detection of chromosomal microanomalies in children with idiopathic forms of mental retardation: original algorithm of chromosome analysis using high resolution banding and molecular cytogenetic techniques]. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2013;6:1411-1419. Russian.

4. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

5. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Genomic and chromosomal disorders of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects]. M: Medpractika-M; 2014. Russian.

6. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Curr Bioinformatics.* 2017;12(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

7. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Translational molecular-genetic studies of autism]. *Psychiatria.* 2013;1(57):51-57. Russian.

8. Iourov IY, Voinova VY, Vorsanova SG, et al. [Molecular and clinical bases of heritable disorders (teaching medium)]. M: Izdatelskiy dom akademii estestvoznaniya; 2018. Russian.
9. Vorsanova SG, Iourov IY, Soloviev IV, et al. [Heterochromatin regions of human chromosomes: clinical-biological aspects]. M: Medpractika-M; 2008. Russian.
10. Yurov YB, Vorsanova SG, Soloviev IV, et al. Original collection of DNA probes for pre-implantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal analysis by FISH / (eds): Macek M.Sr., Bianchi D., Cuckle H. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives. Prague. 2002: 275-283.
11. Soloviev IV, Yurov YB, Vorsanova SG, et al. Microwave activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. Focus. 1994;16(4):115-116.
12. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, editors. ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. S. Karger, Basel; 2016.
13. Carvalho CMB, Zhang F, Liu P, et al. Complex rearrangements in patients with duplications of *MECP2* can occur by fork stalling and template switching. Hum Mol Genet. 2009;18:2188-2203. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp151>
14. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The *MECP2* duplication syndrome. Am J Med Genet. 2010;152A:1079-1088. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33184>
15. Mowat DR, Wilson MJ. Mowat-Wilson syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. Management of Genetic Syndromes. New York, NY, USA: John Wiley and Sons. 2010:517-529.
16. Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT, et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23 J Med Genet. 1998;35(8):617-623. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.35.8.617>
17. Talkowski ME, Mullegama SV, Rosenfeld JA, et al. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates *MBD5* as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder. Am J Hum Genet. 2011;89:551-563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.011>
18. Mullegama SV, Alaimo JT, Chen L, et al. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2015;16:7627-7643.
19. Preiksaitiene E, Tumienė B, Maldžienė Ž, et al. Features of *KAT6B*-related disorders in a patient with 10q22.1q22.3 deletion. Ophthalmic Genet. 2017;38(4):383-386. DOI: <https://doi.org/10.1080/13816810.2016.1227452>
20. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and *SHANK3* deficiency. Molecular autism. 2013;4(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-18>
21. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, et al. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. Brain and development. 2016;38(1):109-112.
22. Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet j rare diseases. 2008;3(14):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>.
23. Miyake N, Fukai R, Ohba C, et al. Biallelic *TBCD* mutations cause early-onset neurodegenerative encephalopathy. Am J Hum Genet. 2016;99:950-961.
24. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Walter de Gruyter Berlin New York. 2nd ed. Walter de Gruyter Inc., Berlin; 2001.
25. Maas NMC, Van Buggenhout G, Hannes F, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). J Med Genet. 2008;45:71-80.
26. Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R, et al. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of *NELF-A* (*WHSC2*) and *SLBP* identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome. Hum Mol Genet. 2012;21:2181-2193.
27. Jackson AP, McHale DP, Campbell DA, et al. Primary autosomal recessive microcephaly (*MCPHI*) maps to chromosome 8p22-pter. Am J Hum Genet. 1998; 63:541-546.
28. Verhoeven K, De Jonghe P, Van de Putte T, et al. Slowed conduction and thin myelination of peripheral nerves associated with mutant Rho guanine-nucleotide exchange factor 10. Am J Hum Genet 2003;73:926-932.
29. Giglio S, Calvari V, Gregato G, et al. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor – gene clusters mediate the

recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. *Am J Hum Genet.* 2002;71:276-285.

30. Kurahashi H, Shaikh TH, Emanuel BS. Alu-mediated PCR artifacts and the constitutional t(11;22) breakpoint. *Hum Molec Genet.* 2000;9:2727-2732.

31. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes.* 2019;10(379):1-25. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes1005037>

32. Kozlova SI, Demikova NS. [Heritable syndromes and medical-genetic counseling] (3rd edition.). M.: T-vo nauchnikh izdaniy KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. Russian.

33. Vorsanova SG, Iourov IY, Kurinnaia OS, et al. [Idiopathic forms of mental retardation in children: cytogenetic and molecular-cytogenetic aspects]. M.: Publishing house of the academy of natural science; 2017. Russian.

34. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Postgenomic studies and their potential for personalized psychiatry]. *Psichicheskoe zdorovye.* 2018;5:36-37. Russian.

35. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Curr Bioinformatics.* 2017;12(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>

36. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, et al. FISH-based analysis of mosaic aneuploidy and chromosome instability for investigating molecular and cellular mechanisms of disease. *OBM Genetics.* 2019;3(1):9. DOI: <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1901068>

### Информация об авторах

**Алексей Дмитриевич Колотий**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

**Светлана Григорьевна Ворсанова**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

**Юрий Борисович Юров**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (до декабря 2017г), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (до декабря 2017г), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

**Оксана Сергеевна Куринная**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

**Мария Александровна Зеленова**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: maria\_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

**Кирилл Сергеевич Васин**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

**Ирина Александровна Демидова**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: irina.demidova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

**Ирина Александровна Демидова**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: irina.demidova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

«Научный центр психического здоровья», E-mail: demidovaia@yandex.ru.

**Виктор Сергеевич Кравец**, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: victorskravets@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6345-3993.

**Василий Олегович Шаронин**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: sharoninvo@gmail.com.

**Марина Алексеевна Булатникова**, врач-генетик, Медицинский центр "Покровский" ООО "ПБСК", E-mail: marinaus3@yandex.ru.

**Виктория Юрьевна Воинова**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

**Сергей Викторович Боченков**, врач-генетик, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: boch@pedklin.ru.

**Иван Юрьевич Юров**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

#### Information about the authors

**Alexey D. Kolotii**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical Uni-

versity, Mental Health Research Center, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

**Svetlana G. Vorsanova**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

**Yuri B. Yurov**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (before December 2017), Mental Health Research Center (before December 2017), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

**Oksana S. Kurinnaia**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

**Maria A. Zelenova**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: maria\_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

**Kirill S. Vasin**, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: vasin\_ks@rambler.ru, Orcid: 0000-0002-2799-3706.

**Irina A. Demidova**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: demidovaia@yandex.ru.

**Victor S. Kravets**, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: victorskravets@mail.ru, Orcid: 0000-0002-6345-3993.

**Vasiliy O. Sharonin**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Mental Health Research Center, E-mail: sharoninvo@gmail.com.

**Marina A. Bulatnikova**, Geneticist, Medical Center “Pokrovsky”, E-mail: mari-naus3@yandex.ru.

**Victoria Y. Voinova**, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

**Sergey V. Bochenkov**, Geneticist, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: boch@pedklin.ru.

**Ivan Y. Iourov**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

Статья поступила в редакцию 27 мая 2019 г.  
Receipt date 2019 May 27.

Статья принята к публикации 3 августа 2019 г.  
Accepted for publication 2019 August 3.