

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-02>

Хромосомные аномалии. Роль цитогенетического исследования на этапе пренатальной диагностики

В. Морозова¹, кандидат химических наук,
А. Асеева¹, кандидат медицинских наук,
Е. Домрачева¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Гизингер^{1,2}, доктор биологических наук, профессор,
Т. Силкина¹

¹ООО «Лаборатория “Гемотест”», Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

E-mail: OGizinger@gmail.com

Хромосомные аномалии, связанные с изменением числа и структуры хромосом в кариотипе человека, чрезвычайно разнообразны. Трудности пренатальной диагностики заключаются в том, что очень многие наследственные аномалии передаются детям от фенотипически совершенно нормальных родителей – носителей той или иной хромосомной аномалии. Описаны виды хромосомных аномалий, которые приводят к бесплодию, невынашиванию беременности и рождению детей с пороками развития. Возможности современной лаборатории позволяют определить степень и глубину поражения, оценить прогноз рождения здорового ребенка, опасность данной патологии и дать шанс паре иметь здорового ребенка с помощью предимплантационного генетического скрининга и выбора здоровых эмбрионов для имплантации при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: генетика, хромосомные аномалии, цитогенетическое исследование, анализ кариотипа, невынашивание беременности.

Для цитирования: Морозова В., Асеева А., Домрачева Е. и др. Хромосомные аномалии. Роль цитогенетического исследования на этапе пренатальной диагностики // Врач. – 2019; 30 (11): 9–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-02>

Количественные хромосомные аномалии были описаны более 60 лет назад, еще до появления методов дифференциальной окраски хромосом: хромосомы делились на группы в зависимости от длины и расположения в них центромера. О первой количественной хромосомной аномалии сообщили в 1959 г. Льежен [1] и Якобсон [2], которые впервые независимо друг от друга описали наличие трисомии 21-й хромосомы и охарактеризовали синдром Дауна. Год спустя выявили сразу несколько количественных половых хромосомных аномалий: синдром Тернера — 45X0; Клейнфельтера — 45XXY; синдром, ассоциированный с XXX [3, 4].

Структурные аномалии были описаны гораздо позже с появлением методов дифференциальной окраски хромосом, поскольку количественные аномалии более

доступны для исследования и выявляются в 5,0–7,5% случаев, а структурные — только у 0,25–0,50% новорожденных [5].

Несмотря на то, что в последнее время появились высокоразрешающие методы FISH, M-FISH и микрочипирование, позволяющие распознать практически все мелкие хромосомные аномалии, роль кариотипирования в выявлении наследственных аномалий остается решающей.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ АНЕУПЛОИДИЙ

Большинство трисомий, затрагивающих одну из 24 хромосом, выявляются у мертворожденных, недоношенных и редко — у новорожденных. У живых младенцев описаны только немозаичные трисомии 13-й, 18-й и 21-й хромосом, а также аномалии половых хромосом XXX, XXU и XYU. И даже среди выживших антенатальная смертность при немозаичных трисомиях очень часта: в 50% случаев при трисомии XXU хромосомы, в 80% — при трисомии 21-й хромосомы и в 97% — при трисомии 13-й хромосомы. Немозаичная моносомия X сопровождается в 99% случаев гибелью плода [6].

С количественными аномалиями связана частая антенатальная смертность, причем потеря генетического материала (моносомия) гораздо благоприятнее и ближе к норме, чем его избыток (трисомия). Это касается полных моносомий, трисомий или дисбаланса, ассоциированного с крупными структурными аномалиями: потерей или избытком целого плеча хромосомы или ее части.

Анеуплоидия — одна из частых причин нарушений репродуктивной функции: она наблюдается в 35% случаев спонтанных прерываний беременности, в 4% случаев мертворождений и у 0,3% всех новорожденных [7]. Клинически гораздо тяжелее проявление аутосомных трисомий, чем половых, так как многие из половых моносомий и трисомий клинических проявлений не имеют и могут случайно обнаруживаться при кариотипировании по поводу бесплодия. Это касается синдрома Тернера 45X0, Клейнфельтера 47XXU и синдрома XXX.

Немозаичный синдром Тернера встречается в основном у девочек с частотой 1:2000. Из плодов мужского пола выживают только плоды с мозаичной трисомией, встречающейся с частотой 1:5000. Заподозрить синдром Тернера можно в пренатальном периоде по специфической картине УЗИ плода [8].

Необходимо учитывать следующее правило: если при кариотипировании 30 метафаз выявлен немозаичный кариотип 45X, использование дополнительно метода FISH является обязательным с анализом не менее 200 интерфазных ядер для выявления Y-содержащей клеточной линии, так как эта аномалия очень часто ассоциируется с гонадобластомой [9].

Доказано, что наличие и величина анеуплоидного клеточного клона зависит от того, на какой стадии

клеточного цикла произошло нерасхождение хромосом [10]. Так, нерасхождение хромосом в мейозе ведет к трисомиям или моносомиям во всех клетках организма при отсутствии мозаицизма. Результатом нерасхождения в митозе является мозаичный кариотип [11], т.е. наличие в организме >1 клеточной линии [12]. Величина мозаичного клона зависит от стадии эмбриогенеза, на которой произошло нерасхождение. Чем в более ранних эмбриональных клетках на стадии митоза произошло нерасхождение, тем обширнее будет представительство этого клона [13]. Величина клона с аномалией зависит от скорости клеточного деления: известно, что анеуплоидные клетки делятся медленнее нормальных, поэтому и величина аномального клона меньше. Выявить эти анеуплоидные клоны не всегда легко: так, некоторые клеточные линии не дают роста в ФГА-стимулированных культурах (трисомия 16-й и 20-й хромосом), но выявляются в фибробластах кожи. Анеуплоидии, произошедшие в митозе, редко приводят к клинически значимым трисомиям, за исключением трисомий 7-й, 8-й хромосомы и 45X0, обнаруженных у беременных.

При этих 3 анеуплоидиях всегда требуется дополнительный анализ, так как они скорее всего обозначают мозаицизм. Если анеуплоидия произошла в митозе, исключается унипарентальная дисомия (УПД), т.е. дисомия от одного родителя. В этом случае наблюдаются трисомная клеточная линия и нормальная дисомная с добавлением клеток одного из родителей [14].

Мозаицизм называется наличие у 1 индивидуума ≥ 2 клеточных линий.

На практике фенотип, ассоциированный с мозаицизмом, очень вариабелен. Так, наличие нормальных клеток наряду с аномальными клинически может вообще не проявляться. В основном фенотип зависит как от величины аномального клона, так и от того, как аномальный клон распределен в тканях и органах. Клинические проявления более выражены, когда эти клетки присутствуют в высокой концентрации в центральной нервной системе и других жизненно важных органах. Клиника может быть не выраженной, если эти клетки присутствуют в менее критических органах: гонадах или экстраэмбриональных тканях беременных. Пациенты с мозаицизмом в этих органах могут быть фенотипически нормальными, но имеют высокий риск клинических проявлений. Например, 1–2% беременных с плацентарным мозаицизмом фенотипически нормальны. В редких случаях их фенотип зависит от УПД, которая вносит дополнительный риск и дает больше летальных исходов в случаях трисомий 14-й и 15-й хромосом, а также 13, 18, 21-й и X и Y.

Мозаичный клон может быть очень небольшим, поэтому стратегически при выявлении даже небольшого анеуплоидного клона при цитогенетическом анализе 30 метафаз необходимо использовать метод FISH с анализом не менее 200 клеток.

Трисомии. Более 80% нерасхождений хромосом, приводящих к трисомиям, приходится на оогенез в 1-м делении мейоза; эти ошибки связаны с возрастом матери, уровнем эстрогенов, использованием оральных контрацептивов, приемом алкоголя, курением, радиационным облучением [6, 9–11]. Исключение – аномалия XYU в 100% случаев связана со 2-м делением мужского мейоза. Для остальных трисомий возраст матери также является решающим: у 20-летних риск трисомий – 1:20, у 40–45-летних – 1:3.

Моносомии. Моносомия X-хромосомы является единственной, наблюдающейся у живых. Более чем в 80% случаев теряется отцовская X-хромосома. Поэтому все эмбрионы с синдромом Тернера 45X имеют материнскую X-хромосому. 50% индивидуумов с синдромом Тернера – мозаики, а нормальная клеточная линия может быть либо женской 46XX, либо мужской 46XY, тогда фенотипически индивидуум – либо девочка, либо мальчик. Все индивидуумы с кариотипом 45Y нежизнеспособны.

Эуплоидии. Гаплоидный или окологаплоидный кариотип у людей является редкостью и встречается либо в гаметях, либо при некоторых видах опухолей. Полиплоидный кариотип более распространен, он содержит либо 69 хромосом с 3 копиями каждой, либо 96 хромосом с 4 копиями каждой, либо около того. Чаще всего **эуплоидии** выявляются в материале спонтанных аборт: 6–7% – триплоиды и 1–3% – тетраплоиды.

Триплоидии. Из половых чаще всего встречаются триплоидии XXU и XXX, реже – XYU. В 90-х годах D. Warburton и M. Neuber и соавт. описано 2 случая, в одном из которых частота триплоидий соотносилась для XXU:XXX:XYU как 92:82:2, в другом – как 36:26:1 [15].

Немозаичные формы триплоидий встречаются только при спонтанных абортах. В большинстве этих клеток доказано отцовское происхождение дополнительных X- и Y-хромосом. Клинически это – тяжелая множественная патология, генитальные аномалии – по мужскому типу. Все эти плоды, как правило, нежизнеспособны.

Мозаицизм с триплоидной клеточной линией и нормальной диплоидной встречается так редко, что с 1960 г. описано всего 25 случаев новорожденных с мозаичной триплоид/диплоид- и миксоплоид-клеточными линиями. Фенотипические признаки такой патологии проявляются только кожной пигментацией. Выраженность клинических симптомов зависит от процента аномальных клеток: чем их больше, тем выраженнее клинические проявления. В 75% случаев кариотип в культуре лимфоцитов нормальный, триплоидную линию удавалось выявить только при биопсии кожи в культуре фибробластов. Поэтому рекомендуется проводить биопсию кожи с последующим пассажем культуры фибробластов и их кариотипированием / FISH [16].

Тетраплоидия. Тетраплоидность XXYY и XXXX наблюдается в эмбриональных предимплантационных

клетках. Описано 14 случаев мозаичных живых тетраплоидов [17], поскольку пациенты умирают уже на 1-м году жизни. Причиной смерти становится тяжелейшая полиорганная патология. Диагностировать тетраплоидный мозаицизм трудно, так как мозаичные линии не всегда выявляются в культуре лимфоцитов, амниотической жидкости и в хорионе; при наличии возможности необходимо кариотипировать или исследовать фибробласты FISH-методом.

СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

В число структурных перестроек входят дупликации, делеции, кольца, инверсии, инсерции, транслокации и масса других структурных событий. Для выявления количественных аномалий необходимо изучить не менее 20 метафаз и еще дополнительно 5 — для определения структурных перестроек. Тщательное кариотипирование проводится с учетом изменения окраски, локализации центромеры, изменений короткого и длинного плеча, спутничных локусов. Для выявления субмикроскопических аномалий необходимо использовать методы FISH, M-FISH или микрочипирование.

Некоторые регионы человеческого генома, такие как короткие плечи и сателлиты хромосом 13, 14, 15, 21 и 22, перицентромерные и гетерохроматиновые регионы хромосом 1, 9, 16 и гетерохроматиновый регион дистального плеча Y-хромосомы, вариабельны при дифференциальной окраске, что приводит к трудностям их поиска и привязки к выявленным нарушениям клинической картины. Когда структурная перестройка найдена, следующий шаг по определению ее потенциально значимой клиники бывает сложным. Хотя индивидуумы с выраженными несбалансированными перестройками — дупликациями и делециями — фенотипически аномальны, природа этих аномалий не до конца ясна, так как они приходят к детям от клинически нормальных родителей [18].

Например, фенотипически нормальный родитель может быть носителем несбалансированной перестройки для ребенка, поскольку имеет пару хромосом-гомологов: одна хромосома активная, другая — инактивированная в организме родителя, но неясно, которую из них унаследует ребенок. Еще сложнее анализировать сбалансированные перестройки без потери или избытка материала в геноме и мутации *de novo*. Возможны благоприятные и неблагоприятные варианты: в результате мутации возможны потеря или избыток генетического материала на уровне микроделеций, но цитогенетически это не выявляется.

Другой вариант: в результате мутации произошла сбалансированная перестройка, но перестроенный участок инактивирован и не приведет к фенотипическим отклонениям. Важность пренатальной диагностики — в возможности увидеть перестройки до зачатия, что даст возможность рассчитать индивидуальный риск для каждой супружеской пары [19].

Делеции — вид перестроек, которые приводят либо к моносомному набору генов в кариотипе, либо к отсутствию нормального уровня одного или нескольких генных продуктов. Примеры классических синдромов с делециями: синдром кошачьего крика (5p-), синдром Вольфа—Хиршхорна (4p-) и 18p-синдром. Цитогенетически делеции можно разделить на 2 группы: если делетируется дистальный или теломерный участок, делеция называется терминальной, например делеция при 18p-синдроме. Делеции, происходящие внутри хромосомы, называются интерстициальными. Молекулярные исследования показывают, что 7–25% терминальных делеций на самом деле являются интерстициальными [20].

Улучшение разрешающей способности цитогенетических методов путем удлинения хромосом способствовало выявлению делеций размером 3–5 Мб. Делеции, включающие 1 ген или часть гена, детектируются с помощью молекулярных методов — микрочипов и FISH. Иногда аномальный фенотип при делециях может быть вызван изменением уровня экспрессии оставшихся генов, у которых изменяется генетическое окружение. Казалось бы, чем больше делеция, тем больше изменение фенотипа. Но на практике все зависит от природы делетированных генов и их влияния на фенотип: делеции 3p25,3-pter, 5p14, 11p12, 13q21, 16q21 не вызывают нарушений фенотипа и не влияют на рост и развитие организма.

Микроделеционные синдромы — хорошо известная клиническая категория интерстициальных делеций. Делеции обычно небольшие, 1,5–4 Мб, а так как они ассоциированы с хорошо узнаваемым фенотипом, то для детекции таких мелких делеций используются или высокоразрешающие методы G-band, M-FISH, или микрочипирование [19].

Дупликации — перестройки, связанные с дополнительным копированием хромосомного региона, который может быть локализован либо рядом со своей копией, либо в другом месте этой же хромосомы, либо на другой хромосоме. Если дополнительный материал расположен рядом со своей копией по ту же сторону центромеры, это — прямая дупликация, если по другую сторону от центромеры — это инвертированная дупликация. Вне зависимости от ориентации в геноме дупликация приводит к нарушению генного баланса и нарушениям фенотипа. Так, наследуемая по материнской линии проксимальная дупликация 15q ведет к тяжелой клинической картине: аутизм, интеллектуальные нарушения и т.д. Такая же дупликация, унаследованная от отца, не имеет патологических проявлений у ребенка. Идентификация микродупликационных синдромов более проблематична, чем микроделеционных. За исключением синдромов Беквита—Видемана и Корнелии де Ланге, ассоциированных с дупликациями 11p15.5 и 3q26.3, за последнее время задокументированы следующие микродупликационные синдромы: Уильямса, Пра-

дера—Вилли/Ангельмана, Смита—Магениса, HNPP, ДиДжоджи, 17q21.3 [20].

Инверсии — внутривромосомные перестройки, при которых генетический материал между точками разрыва меняет позицию на 180°. Перичентрические инверсии — группа инверсий, которые формируются по разные стороны центромеры, по одной на каждом плече хромосомы. Парацентрические инверсии имеют точки разрыва на 1 плече хромосомы, поэтому при стандартном цитогенетическом исследовании этот тип перестроек детектируется с трудом. Частота перичентрических инверсий — 0,12–0,70%, парацентрических — 0,1–0,5% [21]. Сбалансированные инверсии находят у 85–90% фенотипически совершенно здоровых людей как случайные находки.

Семейные инверсии хорошо известны, например перичентрическая инверсия 8-й хромосомы с точками разрыва в позиции 8p23 и 8q22. Эта аномалия зарегистрирована во многих мексикано-американских семьях к северу от Нью-Мехико после 1800 г. [22]. Сходная парацентрическая инверсия 11-й хромосомы с точками разрыва 11q21 и 11q23 часто встречается в Нидерландах [23]; 45% пациентов с выраженной гемофилией А в гене фактора VIII имеют 1 или 2 интрагенные инверсии [24]. Сходная ситуация выявлена у пациентов с мукополисахаридозом 2-го типа [25]. Чаще всего встречается инвертированная дублированная хромосома 15: 15[idic(15(q11q13))]. Эта хромосома содержит 2 копии коротких плечей, центромеру и проксимальное длинное плечо всегда материнского происхождения, что может быть связано с риском трисомии. Так как чаще всего 1 центромера не активируется и не проявляется, эти хромосомы можно рассматривать как псевдоизодицентрические. Если эти хромосомы содержат критический регион Прадера—Вилли/Ангельмана, фенотипически результатами дубликации будут задержка развития, аутизм, лицевой дисморфизм. Если дубликация этого региона отсутствует, фенотип будет нормальным [28, 29].

Образования дицентрического типа (дицентрики) — структуры с 2 центромерами. У человека наиболее известным дицентрическим образованием являются робертсоновские транслокации [26]. Механизм их формирования состоит в том, что у 2 моноцентриков формируется вторичная точка разрыва, в которой соединяются короткие плечи 2 акроцентрических хромосом [27].

Изохромосомы — моноцентрические хромосомы, содержащие 2 идентичных плеча по обе стороны центромеры, 2 копии дублированного плеча и ни одной копии делетированного плеча. Молекулярные исследования показали, что точка разрыва чаще находится в околоцентромерном участке, чем в самой центромере [30]. Клиническим последствием формирования изохромосом является генетический дисбаланс. В редких случаях генетический баланс сохраняется вследствие

формирования 1 акроцентрика: например, носитель сбалансированной робертсоновской транслокации 21;21 имеет 45 хромосом с изохромосомой 21q и отсутствием нормальной 21-й хромосомы. Представлены случаи с комплементарными изохромосомами из коротких и длинных плечей: изохромосома 2p и 2q [31]. Когда изохромосома имеется у индивидуума в нормальной клетке с 46 хромосомами, сочетаются моносомия делетированного материала и трисомия материала дублированного плеча, что приводит к дисбалансу и сопряжено с высокой летальностью [32]. Летальность ассоциирована чаще с большими хромосомами, большинство же изохромосом, относящихся к этой категории, включают в себя небольшие хромосомы. Наиболее часто это хромосомы X, Y, 13, 18 и 21, которые ассоциированы с жизнеспособными трисомиями. Потеря короткого плеча хромосомы X или 18, короткого или длинного плеча хромосомы Y ведет к жизнеспособной моносомии. Материнская или отцовская принадлежность изохромосом встречаются с одинаковой частотой, и их присутствие не связано с возрастом родителей [33].

Кольцевые хромосомные образования — одна из самых редких аномалий: 1:25 000–1:62 000 новорожденных [34]. Образуются они в результате мутаций *de novo* и только в 1% случаев наследуются от родителей, чаще — от матери. Большинство колец формируются из нормальных хромосом, иногда это происходит со структурно аномальными хромосомами [35, 36]. Кольцевые хромосомные образования — либо мелкие ацентрические кольца, сформировавшиеся без участия центромер из фрагментов хромосом, либо крупные центрические кольца, сформировавшиеся за счет концевых делеций хромосомы. В 1-м случае ацентрические кольца элиминируются в процессе деления, во 2-м чаще сохраняются. Несмотря на большую вариабельность клинических проявлений, Cote и соавт. было введено понятие «ring syndrome» для обозначения фенотипа, который наблюдался у пациентов с 46 хромосомами, 1 из которых была типичным большим кольцом. Фенотипически у пациентов наблюдались низкий рост, микроцефалия, интеллектуальные нарушения [37].

Маркерные хромосомы — хромосомы, которые не могут быть идентифицированы с помощью G-дифференциальной окраски [38]. Выявляются они с частотой 0,044–0,075% в пре- и постнатальных исследованиях, при беременности с ультразвуковыми аномалиями [39]. Маркерные хромосомы имеют маленькие размеры или очень маленькие, эквивалентные хромосоме 20 или мельче ее. Совсем мелкие маркерные хромосомы называют «минутными»; чаще всего они элиминируются в процессе деления. Исключение из правила — маркерные хромосомы из материала хромосом X и Y, которые находят у индивидуумов с 46 хромосомами и 1 интактной хромосомой X. 50% маркерных хромосом приходится на акроцентрики 13, 14, 15, 21-й

и 22-й хромосом и 50% — на хромосому 15 [40]. Молекулярные методы исследования и техника FISH обеспечили возможность идентифицировать некоторые маркерные хромосомы, однако только 30–40% из них можно связать с определенной клинической картиной. Это — пациенты с изодицентриком 15-й хромосомы, изохромосомой 18, изодицентриком 22-й хромосомы (синдром кошачьих глаз) или дериватом хромосомы 22 (синдром Эмануэля).

Реципрокные транслокации (частота — 1:1000–1:673 [42]) — результат обмена генетическим материалом между 2 различными хромосомами [41]. Около 70% из них — семейные, повторяющиеся t(11;22)(q23;q11.2), описаны в 100 семьях. Носители этой транслокации имели 47 хромосом, включая дополнительный дериват 22-й хромосомы. То есть каждый из детей был частичным трисомиком по проксимальному длинному плечу хромосомы 22 и дистальному длинному плечу хромосомы 11. В 20 семьях после рождения детей с синдромом Вольфа–Хиршхорна была обнаружена транслокация t(4;8)(p16;p23) [43, 44].

Робертсоновские транслокации. Данный вид транслокаций образуется, когда длинные плечи 2 из 5 акроцентриков соединяются или по центромере, или около нее, образуя 1 большую хромосому-дериват. Носители робертсоновских транслокаций имеют 45 хромосом. Они фенотипически нормальны, несмотря на потерю коротких плечей акроцентриков; 15 вариантов робертсоновских транслокаций встречаются в популяции с разной частотой. В 5% случаев робертсоновских транслокаций хромосома-дериват образована из гомологичных хромосом, в 95% случаев — из негомологичных. Робертсоновская транслокация t(13;14) выявлена в 75% случаев, а на долю t(14;21) приходится 10% выявленных случаев [45]. У фенотипически нормальных носителей робертсоновских транслокаций повышен риск рождения детей с несбалансированным кариотипом, особенно если носитель — женщина.

Инсерции. Данный вид трехразрывных перестроек может быть прямым, сохраняющим исходную ориентацию относительно центромеры и инвертированным, с поворотом на 180°. Хотя инсерции встречаются нечасто, очень важно выявлять семейные случаи таких перестроек, так как риск образования хромосомного дисбаланса у детей — 50%. При наличии небольшого вставочного сегмента новорожденные выживают даже при наличии хромосомного дисбаланса.

Комплексные хромосомные перестройки — структурные аномалии, включающие в себя как минимум 2 хромосомы и 3 точки разрыва. Большинство комплексных перестроек — события *de novo* в организме родителей; изредка они бывают и семейными, которые наследуются по материнской линии, поскольку они более толерантны к женскому мейозу, чем к мужскому. Они могут быть сбалансированными, несбалансированными и комплексными [46]. Самая обширная

комплексная перестройка, описанная в литературе, включала в себя 5 хромосом и 24 точки разрыва [47]. Детальный молекулярный анализ позволил выявить механизм многих комплексных перестроек, объясняя их результатом 1 катастрофического события и обозначая их термином *chromotripsis* — «разбитый на куски», причем чем больше точек разрыва, тем выше риск аномального исхода; он зависит от криптических дупликаций, делеций, особенно от прерывания регуляторных генов в 1 или нескольких точках разрыва. Носители комплексных сбалансированных хромосомных перестроек имеют 50% риск выкидышей, поэтому риск для новорожденных незначительно отличается от риска для носителей простых сбалансированных реципрокных транслокаций [48].

Роль клинико-цитогенетических исследований в целом и врача цитогенетика, в частности, в обнаружении наследственных аномалий чрезвычайно важна: он первый может выявить у потенциальных родителей хромосомную аномалию или заподозрить ее и продолжить ее выявление с помощью высокоразрешающих молекулярных методов, если аномалия мала или расположена на хромосоме атипично.

Многие потенциальные родители считают себя совершенно здоровыми, проходят процедуру кариотипирования только по поводу бесплодия (синдромы Клейфельтера, Тернера, синдром 3XXX). У фенотипически нормальных родителей, носителей робертсоновских транслокаций, повышен риск рождения детей с несбалансированным кариотипом, особенно если носителем этой транслокации является женщина. В случае семейных случаев инсерций и микроделеций риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом возрастает до 50%. Цитогенетическое или молекулярное обнаружение аномалии или хотя бы подозрение на нее позволяет определить, опасна ли данная аномалия для будущего ребенка и кто из родителей является ее носителем. Например, найденная у женщины дупликация 15q, которую она унаследовала от отца, в 50% случаев может передаваться потомству и вызывает тяжелейшую полиорганную патологию. Выявление этой же дупликации у отца приводит к рождению фенотипически нормальных детей. Все изложенное указывает на чрезвычайно большое значение цитогенетического исследования на этапе прегравидарной подготовки.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторское участие

Анализ литературы, написание текста —

Е.В. Домрачева, Е.А. Асеева

Редактирование —

В.С. Морозова, О.А. Гизингер

Руководство лабораторным процессом —

Т.А. Силкина

Литература/Reference

1. Lejeune J., Gautier M., Turpin R. Etudes des chromosome somatiques de neuf enfants mongoliens // C.R. Acad Sci Paris. – 1959; 248: 1721–2.
2. Jacobs P., Bikie A., Court-Brown W. et al. The somatic chromosomes in mongolism // Lancet. – 1959; 1: 710. DOI: 10.1016/s0140-6736(59)91892-6.
3. Ford C., Jones K., Polani P. et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) // Lancet. – 1959; 1: 711–3. DOI: 10.1016/s0140-6736(59)91893-8.
4. Jacobs P., Strong J. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism // Nature. – 1959; 183: 302–3. DOI: 10.1038/183302a0.
5. Hassold T., Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy // Nat. Rev. Genet. – 2001; 2: 280–91. DOI: 10.1038/35066065.
6. Jacobs P. Epidemiology of chromosome abnormalities in man // Am. J. Epidemiol. – 1977; 105 (3): 180–91.
7. Hassold T., Abruzzo M., Adkins K. et al. Human aneuploidy: incidence, origin and etiology // Environ. Mol. Mutagen. – 1996; 28: 167–75. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2280(1996)28:3<167::AID-EM2>3.0.CO;2-B.
8. Bondy C. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group // J. Clin. Endo Metab. – 2007; 92 (1): 10–25. DOI: 10.1210/jc.2006-1374.
9. Benn P., Hsu L.. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, ed. Genetic Disorders of the Fetus; Diagnosis, Prevention, and Treatment / Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2004; 247–9.
10. Oliver T., Bhise A., Feingold E. et al. Investigation of factors associated with paternal nondisjunction of chromosome 21 // Am. J. Med. Genet. – 2009; 149A: 1685–90. DOI: 10.1002/ajmg.a.32942.
11. Warren W., Goringe K. A molecular model for sporadic human aneuploidy // Trends in Genet. – 2006; 22 (4): 218–24.
12. Pacchierotti F., Adler I.-D., Eichenlaub-Ritter U. et al. Gender effects on the incidence of aneuploidy in mammalian germ cells // Environ. Res. – 2007; 104: 46–69. DOI: 10.1016/j.envres.2006.12.001.
13. Chen M., Jiang F., Guo Y. et al. Validation of fetal DNA fraction estimation and its application in noninvasive prenatal testing for aneuploidy detection in multiple pregnancies // Prenat. Diagn. – 2019 Oct 31. DOI: 10.1002/pd.5597.
14. Njeru S., Kraus J., Meena J. et al. Aneuploidy-inducing gene knockdowns overlap with cancer mutations and identify Orp3 as a B-cell lymphoma suppressor // Oncogene. – 2019 Oct 28. DOI: 10.1038/s41388-019-1073-2.
15. Neuber M., Rehder H., Zuther C. et al. Polyploidies in abortion material decrease with maternal age // Hum. Genet. – 1993; 91: 563–6.
16. Berger V., Norton M., Sparks T. et al. The utility of nuchal translucency ultrasound in identifying rare chromosomal abnormalities not detectable by cell-free DNA screening // Prenat. Diagn. – 2019 Oct 25. DOI: 10.1002/pd.5583.
17. Book J., Santesson B. Malformation syndrome in man associated with triploidy (69 chromosomes) // Lancet. – 1960; 1: 858–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(60)90737-6.
18. Gardner R., Sutherland G. Variant chromosomes and abnormalities of no phenotypic consequence. In: Motulsky A.G., Bobrow M., Harper P.S., Scriver C., Epstein C.J., Hall J., eds. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / New York: Oxford University Press, 2004; 222–46.
19. Gardner R., Sutherland G. Variant chromosomes and abnormalities of no phenotypic consequence. In: Motulsky A.G., Bobrow M., Harper P.S., Scriver C., Epstein C.J., Hall J., eds. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / New York: Oxford University Press, 2004; 243–4.
20. Yatsenko S., Brundage E., Roney E. et al. Molecular mechanisms for subtelomeric rearrangements associated with the 9q34.3 microdeletion syndrome // Hum. Mol. Genet. – 2009; 18 (11): 1924–36. DOI: 10.1093/hmg/ddp114.
21. Gardner R., Sutherland G. Inversions. In: Motulsky A.G., Bobrow M., Harper P.S., Scriver C., Epstein C.J., Hall J., eds. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / New York: Oxford University Press, 2004; 144.
22. Smith A., Spuhler K., Williams T. et al. Genetic risk for recombinant 8 syndrome and the transmission rate of balanced inversion 8 in the Hispanic population of the southwestern United States // Am. J. Hum. Genet. – 1987; 41: 1083–103.
23. Madan K., Pieters M., Kuyt L. et al. Paracentric inversion inv(11)(q21q23) in The Netherlands // Hum. Genet. – 1990; 85: 15–20.
24. Oldenburg J., El-Maarri O. New insight into the molecular basis of hemophilia A // Int. J. Hematol. – 2006; 83: 96–102. DOI: 10.1532/IJH97.06012.
25. Bunge S., Rathmann M., Steglich C. et al. Homologous nonallelic recombination between the iduronate-sulfatase gene and pseudogene cause various intragenic deletions and inversions in patients with mucopolysaccharidosis type II // Eur. J. Hum. Genet. – 1998; 6: 492–500. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200213.
26. Earle E., Shaffer L., Klitsis P. et al. Identification of DNA sequences flanking the breakpoint of human t(14q21q) Robertsonian translocations // Am. J. Hum. Genet. – 1992; 50: 717–24.
27. Lemyre E., Der Kaloustian V., Duncan A. Stable non-Robertsonian dicentric chromosomes: four new cases and review // J. Med. Genet. – 2001; 38: 76–9.
28. Wolff D., Miller A., VanDyke D. et al. Molecular definition of breakpoints associated with human Xq isochromosomes: implication for mechanisms of formation // Am. J. Hum. Genet. – 1996; 58: 154–60.
29. Schwartz S., Depinet T. Studies of "acentric" and "dicentric" marker chromosomes: implications for definition of the functional centromere // Am. J. Hum. Genet. Suppl. – 1996; 59 (4): A14.
30. Fioretos T., Strombeck B., Sandberg T. et al. Isochromosome 17q in blast crisis of chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies is the result of clustered breakpoints in 17p11 and is not associated with coding TP53 mutations // Blood. – 1999; 94: 225–32.
31. Kovaleva N. Nonmosaic balanced homologous translocations of major clinical significance: some may be mosaic // Am. J. Med. Genet. – 2007; 143A: 2843–50. DOI: 10.1002/ajmg.a.31745.
32. Baumer A., Basaran S., Taralczak M. et al. Initial maternal meiotic I error leading to the formation of a maternal i(2q) and a paternal i(2p) in a healthy male // Cytogenet. Genome Res. – 2007; 118 (1): 38–41. DOI: 10.1159/000106439.
33. Bugge M., deLozier-Blanchet C., Bak M. et al. Trisomy 13 due to rea (13q;13q) is caused by i(13) and not rob(13;13)(q10;q10) in the majority of cases // Am. J. Med. Genet. – 2005; 132A: 310–3. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30474.
34. Wyandt H. Ring autosomes: identification, familial transmission, causes of phenotypic effects and in vitro mosaicism. In: Daniel A., ed. The Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements / New York: Alan R. Liss, Inc., 1988; 667–96.
35. McGinniss M., Kazazian H. Jr., Stetten G. et al. Mechanisms of ring chromosome formation in 11 cases of human ring chromosome 21 // Am. J. Hum. Genet. – 1992; 50 (1): 15–28.
36. Muroya K., Yamamoto K., Fukushima Y. et al. Ring chromosome 21 in a boy and a derivative chromosome 21 in the mother: implication for ring chromosome formation // Am. J. Med. Genet. – 2002; 110: 332–7. DOI: 10.1002/ajmg.10466.
37. Cote G., Katsantoni A., Deligeorgis D. The cytogenetic and clinical implications of a ring chromosome 2 // Ann. Genet. – 1981; 24: 231–5.
38. Shaffer L., Slovak M., Campbell L. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009) / Basel: S. Karger, 2009.
39. Liehr T., Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics // International J. Mol. Med. – 2007; 19: 719–31.
40. Crolla J., Youings S., Ennis S. et al. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin, mosaicism and maternal age revisited // Eur. J. Hum. Genet. – 2005; 13: 154–60. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201311.
41. Youings S., Ellis K., Ennis S. et al. A study of reciprocal translocations and inversion detected by light microscopy with special reference to origin, segregation, and recurrent abnormalities // Am. J. Med. Genet. – 2004; 126A: 46–60. DOI: 10.1002/ajmg.a.20553.
42. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints // Am. J. Hum. Genet. – 1991; 49: 995–1013.
43. 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: 276–85. DOI: 10.1086/341610.
44. Chen C.-P., Lin S.-P., Chern S.-R. et al. Molecular cytogenetic analysis of de novo parital monosomy 4p (4p16.2 → pter) and partial trisomy 8p (9p23.2 → pter) // Genet. Counsel. – 2006; 17 (1): 81–5.
45. Gardner R., Sutherland G. Robertsonian translocations. In: Motulsky A.G., Bobrow M., Harper P.S., Scriver C., Epstein C.J., Hall J., eds. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / New York: Oxford University Press, 2004; 122–37.
46. Baptista J., Mercer C., Prigmore E. et al. Breakpoint mapping and array CGH in translocations: comparison of a phenotypically normal and an abnormal cohort // Am. J. Hum. Genet. – 2008; 82: 927–36. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.02.012.

47. Kloosterman W., Tavakoli-Yaraki M., van Roosmalen M. et al. Constitutional chromothripsis rearrangements involve clustered double stranded DNA breaks and nonhomologous repair mechanisms // Cell Rep. – 2012; 1 (6): 648–55. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.05.009.

48. Sun H., Yi T., Hao X. et al. The contribution of single-gene defects to congenital cardiac left-sided lesions in the prenatal setting // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2019 Oct 21. DOI: 10.1002/uog.21883.

CHROMOSOMAL ANOMALIES. ROLE OF CYTOGENETIC STUDY AT THE STAGE OF PRENATAL DIAGNOSTICS

V. Morozova¹, Candidate of Chemical Sciences; **A. Aseeva**¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Domracheva**¹, MD; Professor **O. Giesinger**^{1,2}, Biol. Dr.; **T. Silkina**¹

¹Laboratory GEMOTEST, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Chromosomal abnormalities associated with changes in the number and structure of chromosomes in a human karyotype are extremely diverse in both structure and magnitude. The difficulties in prenatal diagnosis are that many hereditary abnormalities are transmitted to children from phenotypically perfectly normal parents carrying one or another chromosomal abnormality anomaly. The review describes the types of chromosomal abnormalities that lead to infertility, non-gestation and the birth of children with developmental defects. The capabilities of a modern laboratory allow, using to help determine the degree and depth of the lesion. The danger of this pathology and give the couple a chance to have a healthy child using pre-implantation genetic screening and choosing healthy embryos for implantation during the IVF procedure.

Key words: genetics, chromosomal abnormalities, cytogenetic study, karyotype analysis, miscarriage.

For citation: Morozova V., Aseeva A., Domracheva E. et al. Chromosomal anomalies. role of cytogenetic study at the stage of prenatal diagnostics // Vrach. – 2019; 30 (11): 9–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-02>