

Характеристика геномного дисбаланса у пациентов со сбалансированными хромосомными перестройками и аномалиями развития

Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Гусева Д.М., Маркова Т.В., Демина Н.А., Семенова Н.А., Бессонова Л.А., Васильева Т.А., Дадали Е.Л., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д.1

Идентификация причин формирования аномалий развития у пациентов со сбалансированными хромосомными перестройками на сегодняшний день является актуальным и не в полной мере изученным направлением в цитогенетической практике, требующим разработки уникального подхода с использованием современных молекулярно-генетических технологий. Целью данного исследования явилась этиологическая диагностика геномного дисбаланса у пациентов со сбалансированными хромосомными перестройками и аномалиями развития. 20 пациентов с аномальным фенотипом и сбалансированными хромосомными перестройками, выявленными при стандартном кариотипировании, были обследованы методами хромосомного микроматричного анализа (ХМА) и FISH. Геномный дисбаланс (CNV) обнаружен в 13 случаях из 20, что составило 65%. Использование ХМА позволило установить, что в 69,2% случаев носительства сбалансированных хромосомных перестроек причиной аномального фенотипа являлось наличие микроделеций/микродупликаций, ассоциированных с точками разрывов при перестройках, а в 20,8% случаев наблюдались микроделеции/микродупликации на хромосомах, не задействованных в абберациях. Несмотря на то, что ХМА позволил выявить причины аномалий развития в большинстве случаев, 7 пациентам (35%) не удалось установить окончательный молекулярно-цитогенетический диагноз. Более того, у некоторых пациентов выявленные CNVs не полностью отражают генотип-фенотип корреляцию, что требует проведения дополнительных молекулярно-генетических исследований. При отсутствии геномного дисбаланса при ХМА, а также при неполной генотип-фенотип корреляции, диагностика этиологии аномалий развития и патологического фенотипа должна быть продолжена молекулярными методами более высокого разрешения.

Ключевые слова: сбалансированные хромосомные перестройки, аномальный фенотип, хромосомный микроматричный анализ, FISH, CNV.

Для цитирования: Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Гусева Д.М., Маркова Т.В., Демина Н.А., Семенова Н.А., Бессонова Л.А., Васильева Т.А., Дадали Е.Л., Шилова Н.В. Характеристика геномного дисбаланса у пациентов со сбалансированными хромосомными перестройками и аномалиями развития. *Медицинская генетика* 2020; 19(9): 18-24.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.18-24

Автор для корреспонденции: Миньженкова Марина Евгеньевна; **e-mail:** maramin@mail.ru

Финансирование: Исследование проведено в рамках темы НИР № 115013070082 «Структурная организация генома при редких хромосомных аномалиях».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2020.

Characterization of genomic imbalance in patients with balanced chromosomal rearrangements and abnormal phenotypes

Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Guseva D.M., Markova T.V., Demina N.A., Semenova N.A., Bessonova L.A., Vasilyeva T.A., Dadali E.L., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics
Moscvorechie str. 1, Moscow, 115522, Russia

Identification of genomic imbalances in cases with balanced chromosomal rearrangements and abnormal phenotype is a current trends in cytogenetics practice, requiring the development of unique approach using modern molecular genetic technologies. The aim of this study is diagnostics etiologies of the abnormal phenotype in patients with balanced chromosomal rearrangements. We report the investigations results of 20 patients with abnormal phenotype and balanced chromosomal rearrangements by conventional cytogenetic analysis. Genomic imbalances by microarray studies detected in 13 of 20 cases (65%). Most of CNVs was microdeletion or microduplication at a rearrangement breakpoint (69.2%) and 20.8% microdeletion/microduplication in other chromosomes.

Key words: balanced chromosomal rearrangements, abnormal phenotype, chromosomal microarray, FISH, CNV.

For citation: Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Guseva D.M., Markova T.V., Demina N.A., Semenova N.A., Bessonova L.A., Dadali E.L., Shilova N.V. Characterization of genomic imbalance in patients with balanced chromosomal rearrangements and abnormal phenotypes. *Medical genetics*. 2020; 19(9): 18-24. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.18-24

Corresponding author: Minzhenkova Marina; **e-mail:** maramin@mail.ru

Funding: The reported study was funded by research work №115013070082 "Structural organization of the genome with rare chromosomal abnormalities"

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted: 15.07.2020.

Сбалансированные хромосомные перестройки (СХП) – группа структурных аномалий, характеризующихся изменением локализации и/или ориентации геномных участков без видимых сопутствующих изменений копияности материала ДНК. При стандартном цитогенетическом анализе они отмечаются как инверсии, инсерции, реципрокные транслокации и сложные комплексные хромосомные перестройки, включающие комбинации этих событий. Приблизительно каждый двухтысячный новорожденный имеет *de novo* СХП. Несмотря на то, что в большинстве случаев носительство сбалансированных структурных хромосомных перестроек не ассоциируется с аномальным фенотипом и интеллектуальными нарушениями, риск врожденных аномалий в этой группе в два-три раза превышает таковой в общей популяции [1]. Аномалии фенотипа встречаются примерно у 6% носителей сбалансированных транслокаций и 9,4% носителей сбалансированных инверсий. Причинами формирования патологического фенотипа могут являться микроделеции/микродупликации, ассоциированные с точками разрывов при перестройках, нарушение структуры генов в точках разрывов, позиционные эффекты, а также наличие микроделеций/микродупликаций на хромосомах, не задействованных в абберациях.

Определение точек разрывов при хромосомных перестройках и детекция геномных областей, которые они разрушают, долгое время было обширным полем для открытия новых генов и во многом способствовало аннотации патогенных вариантов генома человека [2]. Несмотря на появление широкого спектра молекулярно-генетических методов диагностики хромосомной патологии, подавляющее большинство СХП выявляется при стандартном цитогенетическом исследовании – анализе кариотипа. Однако этот метод исследования имеет весьма ограниченную разрешающую способность (5–10 млн п.н.), что не позволяет исключить хромосомную патологию меньшего размера. Молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы, такие как FISH-исследование, хромосомный микроматричный анализ (ХМА), высокопроизводительное секвенирование могут способ-

ствовать идентификации и характеристике скрытого геномного дисбаланса у пациентов-носителей СХП с аномалиями развития.

Материалы и методы

Обследована группа пациентов (N=20) с аномалиями развития и сбалансированными хромосомными перестройками, выявленными при стандартном кариотипировании. Анализ кариотипа пациентов и их родителей был выполнен на хромосомных препаратах, полученных по стандартному протоколу из культуры лимфоцитов периферической крови с применением дифференциального GTG-окрашивания метафазных хромосом. FISH-анализ выполняли по протоколам, предложенным фирмой–производителем с использованием соответствующих ДНК-зондов (Kreatech, Нидерланды). Многоцветную FISH проводили с набором mFISH (24XCyte) и mBAND (XCyte) (MetaSystems, Германия) по протоколу фирмы–производителя. Денатурацию и гибридизацию проводили с использованием гибридизационной системы ThermoBrite (Abbott Molecular, США). Для контрокрашивания хромосом использовали флуоресцентный краситель DAPI. Молекулярно-цитогенетический анализ проводили на флуоресцентном микроскопе AxioImager M.1 (Zeiss) с соответствующим набором светофильтров и с использованием компьютерной программы обработки FISH-изображения (Isis, MetaSystems, Германия). ХМА проводили на платформе «Affymetrix» с использованием олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности Cytoscan™ HD (Affymetrix®, США), содержащих 2696550 маркеров (1953246 непалиморфных маркеров и 749157 SNPs) (Applied Biosystems). Все стадии лабораторного этапа анализа выполняли в соответствии с протоколом производителя – Applied Biosystems. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Chromosome Analysis Suite (ChAS) (версия 2.0). Оценка патогенности обнаруженного дисбаланса проводилась с использованием баз данных OMIM, DECIPHER и DGV. Кариотип указан в соответствии с международной цитогенетической номенклатурой ISCN, 2016.

Результаты

В период с 2017–2019 гг. в лаборатории цитогенетики ФГБНУ МГНЦ выявлено 20 случаев СХП у пациентов с аномальным фенотипом. В данной группе у пациентов отмечали нарушения физического, психомоторного и речевого развития, различные стигмы дисэмбриогенеза (табл. 1). В большей степени хромосомные перестройки представлены реципрокными транслокациями (15), из которых три случая ассоциированы со сложными комплексными перестройками, затрагивающими более 3 хромосом. Три случая характеризовались наличием инверсий, а два — инсерций.

Для поиска причин формирования задержки развития и/или аномального фенотипа у пациентов с СХП использовали методы FISH и ХМА. Из 20 проанализированных случаев CNVs обнаружены в 13 случаях, что составило 65% (табл. 2). Размер выявленных патогенных микроделений и микродупликаций варьировал от 946 т.п.н. до 8,5 млн п.н.. Наиболее многочисленными случаями ассоциированы с односегментным дисбалансом в точке разрыва в виде микроделений (№№ 4, 7, 12, 15, 20), и в одном случае — микродупликации (№ 14). CNVs в виде нескольких микроделений или сочетания микроделений и микродупликации в точках разрывов наблюдались в трех случаях

Таблица 1

Характеристика случаев носительства сбалансированных хромосомных перестроек

№	Кариотип	Клинические особенности фенотипа
1	46,XX,t(2;5)(p21;q13.3)dn	ЗПМР, стигмы дисэмбриогенеза
2	46,XX,t(4;19)(q12;q13.1)dn	ЗПМР, стигмы дисэмбриогенеза
3	46,XX,ins(2;10)dn	ЗПМР, ЗППР, стигмы дисэмбриогенеза
4	46,XY,inv(10)(p11q21)dn	ЗПМР, ЗППР, аутизм
5	46,XX,inv(4)(p16q27)dn	ЗПМР, ЗППР, гипертелоризм, блефарофимоз, широкая переносица, низкорасположенные ушные раковины, приросшие мочки, гипоплазия подбородка. Клинодактилия мизинцев, изодактилия стоп. МРТ — субтотальная гипоплазия мозолистого тела и дисгирия.
6	46,XX,t(2;3)(q14.3;p21.3)dn	ЗПМР, стигмы дисэмбриогенеза
7	46,XY,t(7;15)(q31;q26)dn	ЗППР, ЗПМР
8	46,XY,t(8;15)(q12;q13)dn	ЗПМР, ЗППР, экзофтальм, расходящееся косоглазие справа, округлый кончик носа, маленький рот. Плоскостопие.
9	46,XY,t(4;8)(q31;q13)dn	ЗПМР, ЗППР, УО
10	46,XX,t(6;22)(p21;q12)dn	ЗПМР, стигмы дисэмбриогенеза
11	46,XY,t(4;5;7)(q31;q32;p21)dn	ЗПМР. Микроцефалия. Эпикант, длинные ресницы, полные щеки, маленький нос, длинный фильтр, ассиметричные большие уши. Камптодактилия пальцев стоп, клинодактилия. Гипотония. МРТ — гипоплазия мозжечка и мозолистого тела.
12	46,XY,inv(11)(p13q14)dn	Аниридия, гипоплазия зрительных нервов, вертикальный нистагм. Перинатальное поражение ЦНС. Пупочная грыжа.
13	46,XY,ins(9)(q22.3q21.2q22.1)mat	ЗПМР, ЗППР
14	46,XX,t(5;14)(q13.3;q13)dn	ЗППР, аутизм
15	46,XX,t(10;12)(q22;q24.1)dn	ЗППР. Голубые склеры, прогнатия, оттопыренные диспластичные ушные раковины, клинодактилия 5 пальцев кистей. Надпочечниковая недостаточность.
16	46,XY,t(1;15)(p32;q25?), t(8;15)(q11;?), inv(6)(p24;q14)dn	Короткая шея, гипертелоризм, широкий фильтр. Головчатая гипоспадия, двусторонний крипторхизм. Рентгенография - уменьшено количество шейных позвонков до 5.
17	46,XX,t(2;4;9)(q21;q31.3;q22)dn	ЗПМР, ЗППР, правосторонний спастический гемипарез, правосторонняя пиелоектазия, увеличение размеров почек.
18	46,XY,t(1;6)(p31;p23)dn	ЗПМР. Птоз, блефарофимоз, склерокорнея, нистагм, диспластичные ушные раковины. Гипоспадия, пилоростеноз (прооперирован). ЭЭГ — эпиактивность. МРТ — диффузная корково-подкорковая атрофия больших полушарий головного мозга, расширение субарахноидальных пространств.
19	46,XX,t(5;10)(q11.2;q11.2)dn	ЗПМР. Микроцефалия, широкая переносица, монголоидный разрез глаз, низкосопаженные диспластичные ушные раковины. Клинодактилия 5 пальцев кистей, вальгусные стопы.
20	46,X,t(X;22)(q28;q11.2)dn	ЗППР, ЗПМР. Срединная расщелина твердого и мягкого неба (прооперирована). Клинодактилия 5 пальцев кистей рук.

Примечание: ЗПМР - задержка психомоторного развития; ЗППР — задержка психоречевого развития; УО — умственная отсталость.

Таблица 2

Характеристика геномного дисбаланса, выявленного при ХМА

№*	Кариотип	Результат ХМА arr[hg19]	Размер CNVs	Аналогичные CNVs в базе дан- ных DECIPHER (ID's)	Клиниче- ская значи- мость CNVs в DECIPHER
4	46,XY,inv(10)(p11q21)dn	10q11.2 2q11.23(47132305_52876051)×1	5,7 млн п.н.	339993 273399 327088 259254 410947 371213	НКЗ НКЗ ВП НКЗ НКЗ ВП
5	46,XY,der(4)t(4;18),inv(4) (p16q27)dn	4p16.3(68345_8645334)×1, 18q23(73627837_78014123)×3	8,6 млн п.н. 4,4 млн п.н.	284559 610 391294 393910 395553	П НКЗ НКЗ ВП ВП
7	46,XY,t(7;15)(q31;q26) dn	7q31.1(113043736_113990636)×1	946 т.п.н.	349480	ВП
8	46,XY,t(8;15)(q12;q13)dn	13q21.33(68611879_73299765)×1	4,7 млн п.н.	283337 249948	НКЗ НКЗ
9	46,XY,t(4;8)(q31;q13)dn	4q32.1(159206182_160477385)×1, 8q2 1.11q21.12(76012536_78457402)×1	1,2 млн п.н. 2,5 млн п.н.	391616 280178 (H) 254066 (H)	ВП НКЗ НКЗ
11	46,XY,t(4;5;7) (4pter→4q31.2 ::5q31.1→5qter;5pter→5q31.1: :4q31.2→4q32::7p22→7pter;4 qter→4q32::7p22→7qter)dn	4q31.23(148766467_150557751)x1, 4q32.1q32.2(158321057_163118339)x1, 5q31.1(134924961_136137191)x1, 5q31.2q31.3(139411702_141177102)x1	1,8 млн п.н. 4,8 м.п.н. 1,2 млн п.н. 1,7 млн п.н.	280885 274829 390391 300209 4681 288365	НКЗ НКЗ НКЗ НКЗ НКЗ НКЗ
12	46,XY,inv(11)(p13q14)dn	11p13(31400114_32377179)x1	977 т.п.н.	289275 323113	П П
14	46,XX,t(5;14)(q13.3;q13)dn	5q13.3q14.1(76232817_77425787)x3	1,2 млн п.н.	290420 280905	НКЗ НКЗ
15	46,XX,t(10;12)(q22;q24.1)dn	del(10)(q21.1q21.2) (54546028_62209255)×1	7,6 млн п.н.	256920 318153	НКЗ НКЗ
16	46,X,t(Y;6;1)(Ypter→Yq12::6 q13→6qter;1pter→1p31::6p22 →6q13::Yq12→Yqter;6pter→6p 22::1p31→1qter), t(8;13;15)(8pter→8q12::13q3 4→13qter;13pter→13q12::15q 26→15qter;15pter→15q26::13 q12→13q34::8q12→8qter)dn	8p12(32859575_36052536)x1, 8p11.21p11.1(41971847_43673602)x1	3,2 млн п.н. 1,7 млн п.н.	277715 289785 279241	НКЗ ВД НКЗ
17	46,XX,t(2;4;9) (q21;q31.3;q22)dn	Xp22.31(6440776_8135644)x3	1,7 млн п.н.	326592 284556 292656	НКЗ НКЗ ВП
18	46,XY,t(1;6)(p31;p23)dn	8q22.2q22.3(99706332_106043733)×1	6,3 млн п.н.	4670 339422 820 402349	НКЗ П НКЗ ВП
20	46,X,t(X;22)(q28;q11.2)dn	Xq27.3q28(146715489_155233731)x1	8,5 млн п.н.	394132 394268 394365 396101 399071	ВП ВП ВП ВП ВП

Премечание: №* - номер случая в соответствии с таблицей 1; П- патогенная; ВП - вероятно патогенная; НКЗ - с неизвестной клинической значимостью; ВД - вероятно доброкачественная.

(№№ 5, 9, 11). Четыре случая (№№ 8, 16, 17, 18) ассоциированы с CNVs на хромосомах, не участвующих в перестройках.

Обсуждение

Очевидно, при моногенных изменениях установить гено-фенотипическую корреляцию можно более однозначно, чем при структурных хромосомных перестройках с несколькими точками разрывов и геномным дисбалансом, включающим не один ген. В то же время, выявление несбалансированных хромосомных перестроек при стандартном цитогенетическом исследовании кариотипа и анализ задействованных в них генов, обычно позволяет сопоставить полученные данные и объяснить этиопатогенез аномального фенотипа у пациентов. Остается не вполне изученным вопрос появления аномального фенотипа у пациентов с СХП. Одним из распространенных объяснений фенотипических отклонений при сбалансированном состоянии кариотипа является наличие «скрытого» геномного дисбаланса и более сложных комплексных перестроек хромосом. Данные случаи в более ранних работах обозначались термином «apparently balanced» – «по-видимому сбалансированные» хромосомные перестройки [3,4], а в актуальных публикациях используется термин «complex genomic rearrangements» [5].

Диагностика геномного дисбаланса при сбалансированных хромосомных аномалиях стала возможной с внедрением в цитогенетическую практику FISH-технологий и микроматричной сравнительной геномной гибридизации (array-CGH). Первые работы по выяснению этиологии аномалий развития при СХП начались с использования флуоресцентной *in situ* гибридизации [6]. Однако максимальный прогресс в этом направлении обусловлен появлением метода array-CGH, при котором с помощью 1 Mb матриц было доказано существование скрытых микроделений/микродупликаций, являющихся патогенетическим фактором развития аномального фенотипа у пациентов с СХП [3,4,7]. Использование высокоразрешающего ХМА позволило установить, что более чем в 40% случаев носительства СХП причиной аномального фенотипа являлось наличие микроделений/микродупликаций, ассоциированных с точками разрывов при перестройках, либо находящихся в относительной близости с точками разрывов (0,2–10 млн п.н.). В 20% случаев наблюдались микроделения/микродупликации на хромосомах, не задействованных в абберациях. Логично предположить, что CNVs, ассоциированные с точками разрывов, вероятнее всего, произошли в ходе *de novo* формирования хромосомной перестройки, в то вре-

мя как микроструктурные аномалии, обнаруженные на значительном расстоянии от точек разрывов, либо на хромосомах, не участвующих в перестройках, могут быть не связаны с существующими СХП и отражают комплексную природу формирования аномального фенотипа и задержки развития у пациентов.

В нашей работе эффективность выявления геномного дисбаланса при СХП методом ХМА составила 65% (13/20), что сопоставимо с литературными данными [3–5,7]. Дополнительное FISH-исследование в некоторых случаях позволило уточнить структуру хромосомных аномалий и охарактеризовать довольно сложные комплексные перестройки, которые изначально принимали за СХП. Например, в случае 5 при стандартном цитогенетическом исследовании первоначально была установлена перичентрическая инверсия хромосомы 4. При ХМА был обнаружен двухсегментный геномный дисбаланс в виде делеции терминального района хромосомы 4 и дупликации терминального района хромосомы 18, что обычно является следствием несбалансированной транслокации. Дальнейшее FISH-исследование с ревизией кариотипа позволили подтвердить данное предположение, выявить комплексную хромосомную перестройку и уточнить цитогенетический диагноз: 46,XY,der(4)t(4;18),inv(4)(p16q27)dn. Другими сложными вариантами перестроек являются случаи 11 и 16, первый из которых относится к комплексным хромосомным перестройкам типа 4 с тремя хромосомами, четырьмя точками разрывов и «срединным сегментом» [8], а второй характеризуется комбинацией двух двойных транслокаций.

Как и предполагалось, наибольший процент выявленных CNVs – 69,2% (9/13) составили микроделеции/микродупликации, ассоциированные с точками разрывов при *de novo* возникших хромосомных перестройках. Микроделеции и микродупликации на хромосомах, не задействованных в абберациях, были обнаружены в 30,8% случаев (4/13). Односегментный или двухсегментный геномный дисбаланс в точках разрывов, либо на хромосомах, не задействованных в перестройках, в подавляющем большинстве случаев может объяснить формирование аномального фенотипа при СХП. Так, в случаях 4, 5, 7, 9, 12, 17, 18, 20 выявленные CNVs являются патогенными, клиническая картина заболевания при которых совпадает с данными, представленными в базе DECIPHER, OMIM и сведениями в литературных источниках [9–15]. Тем не менее, в некоторых случаях (№№ 8, 11, 14, 15, 16) выявленные CNVs, как в точках разрывов, так и на хромосомах, не задействованных в перестройках, не позволяют полностью объяснить комплекс симптомов, присутствующий у пациентов с СХП.

В случае отсутствия геномного дисбаланса при проведении ХМА, а также при выявлении CNVs с частичной гено-фенотипической корреляцией, диагностика этиопатогенеза аномалий развития/патологического фенотипа должна быть продолжена молекулярными методами более высокого разрешения. В частности, технология высокопроизводительного полногеномного секвенирования (WGS) позволяет расширить границы детекции хромосомного дисбаланса и обеспечить высокоразрешающий анализ кариотипа на молекулярном уровне. Картирование и секвенирование точек разрывов при сбалансированных хромосомных перестройках, анализ мутаций и генной экспрессии позволяют отобразить этиопатогенез вариабельного аномального фенотипа в каждом конкретном случае [16,17].

СХП могут провоцировать нарушение структурно-функциональной целостности дозо-зависимых генов и активировать следующие молекулярные механизмы: 1) перестроенный сегмент может содержать один или несколько активно транскрибируемых генов, что непосредственно приводит к функциональной анеупloidии по дозо-зависимым генам; 2) изменение локализации и/или ориентации хромосомного материала может нарушить последовательность генов и привести к потере или усилению их функции; 3) делеция или дупликация во фланкирующей области гена может привести к аномальной экспрессии генов из-за эффекта положения [18]. Кроме того, точки разрывов при СХП могут находиться во внутригенных областях и влиять на регуляцию близлежащих генов путем реорганизации регуляторных топологических ассоциированных доменов (ТАД). Метод анализа трехмерной конформационной организации хроматина (High-Throughput Chromosome conformation capture – Hi-C) позволяет охарактеризовать пространственную систему взаимодействия элементов между различными участками целого генома [19]. Отмечено, что объединение ТАД в результате утраты разделяющего их участка ДНК приводит к существенным нарушениям экспрессии генов, и, следовательно, является патогенетическим механизмом формирования аномалий развития [5,20]. В нашей стране исследования с использованием вышеупомянутых технологий находятся на начальных этапах, что объясняется не только редкостью аккумуляции случаев с СХП и аномалиями развития, но и специфичным многоэтапным дизайном обследования, который, как правило, является индивидуальным в каждом конкретном случае и трудоемким процессом организации всех этапов анализа. Использование комплекса новейших молекулярно-генетических технологий является перспективным направлением в диагностике этих не вполне изученных процессов и позволяет установить эти-

опатогенез аномалий развития и патологического фенотипа при СХП.

Заключение

Несмотря на то, что при использовании методов ХМА и FISH причины аномального фенотипа у пациентов с СХП выявлены в большинстве случаев, 7 пациентам (35%) не удалось установить окончательный молекулярно-цитогенетический диагноз. Более того, у некоторых пациентов выявленные CNVs лишь частично отражают генотип-фенотип корреляцию, что требует дальнейших исследований с использованием дополнительных молекулярно-генетических технологий. При отсутствии геномного дисбаланса при ХМА, а также при неполной генотип-фенотип корреляции, диагностика этиологии аномалий развития и аномального фенотипа должна быть продолжена молекулярными методами исследования более высокого разрешения (WGS, Hi-C). Таким образом, использование современных высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических и молекулярных технологий открывает новые возможности для диагностики «скрытого» геномного дисбаланса и описания этиопатогенеза аномалий развития и патологического фенотипа при СХП.

Литература/References

1. 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(5):995-1013.
2. Weischenfeldt J., Symmons O., Spitz F., Korb J.O. Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14:125-138.
3. De Gregori M., Ciccone R., Magini P., et al. Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet.* 2007;44:750-762.
4. Schluth-Bolard C., Delobel B., Damien S. et al. Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: Array CGH study of 47 unrelated. *Eu J Med Genet.* 2009;52:291-296.
5. Melo U.S., Schopflin R., Acuna-Hidalgo R. et al. Hi-C Identifies Complex Genomic Rearrangements and TAD-Shuffling in Developmental Diseases. *Am J Hum Genet.* 2020;106:872-884.
6. Patsalis P.C., Evangelidou P., Charalambous S, Sismani C. Fluorescence in situ hybridization characterization of apparently balanced translocation reveals cryptic complex chromosomal rearrangements with unexpected level of complexity. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(8):647-653. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201211>
7. Higgins A.W. et al. Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project. *Am J Hum Genet.* 2008;82:712-722.
8. Madan K. Balanced complex chromosome rearrangements: Reproductive aspects. A review. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158A:947-963.

9. Chwartz M., Sternberg D., Whalen S. et al. How chromosomal deletions can unmask recessive mutations? Deletions in 10q11.2 associated with CHAT or SLC18A3 mutations lead to congenital myasthenic syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(1):151-155. doi:10.1002/ajmg.a.38515
10. Morgan A., Fisher S.E., Scheffer .I., Hildebrand M. FOXP2-Related Speech and Language Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 23, 2016.
11. Isidor B., Winer N., Joubert M. et al. Inherited 18q23 duplication in a fetus with multiple congenital anomalies. *Eur J Med Genet*. 2008;51(3):231-238. doi:10.1016/j.ejmg.2007.12.010
12. Zollino M., Orteschi D., Ruiter M. et al. Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf-Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. *Epilepsia*. 2014;55(6):849-857. doi:10.1111/epi.12617
13. Palomares M., Delicado A., Mansilla E. et al. Characterization of a 8q21.11 microdeletion syndrome associated with intellectual disability and a recognizable phenotype. *Am J Hum Genet*. 2011;89(2):295-301. doi:10.1016/j.ajhg.2011.06.012
14. Li F., Shen Y., Köhler U. et al. Interstitial microduplication of Xp22.31: Causative of intellectual disability or benign copy number variant?. *Eur J Med Genet*. 2010;53(2):93-99. doi:10.1016/j.ejmg.2010.01.004
15. Kuechler A., Buysse K., Clayton-Smith J. et al.. Five patients with novel overlapping interstitial deletions in 8q22.2q22.3. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155:1857–1864.
16. Simioni M., Artiguenave F., Meyer V. et al. Genomic Investigation of Balanced Chromosomal Rearrangements in Patients with Abnormal Phenotypes. *Mol Syndromol*. 2017;8:187–194 DOI: 10.1159/000477084
17. Aristidou C., Koufaris C., Theodosiou A. et al. Accurate Breakpoint Mapping in Apparently Balanced Translocation Families with Discordant Phenotypes Using Whole Genome Mate-Pair Sequencing. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169935>
18. Redin C., Brand H., Collins R.L. et al. The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. *Nat. Genet*. 2017;49(1). P.36-45.
19. Lupiañez D.G., Kraft K., Heinrich V. et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell*. 2015;161:1012–1025.
20. Aristidou K. et al., Position effect, cryptic complexity, and direct gene disruption as disease mechanisms in de novo apparently balanced translocation cases. *PLoS ONE*. 2018;13:10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205298>