

Необычное формирование сочетанной хромосомной патологии при сбалансированной родительской транслокации у новорожденного ребенка с множественными врожденными пороками развития

Новикова А.Г.¹, Опарина Н.В.¹, Антоненко В.Г.², Кубрина М.В.³, Коталевская Ю.Ю.¹, Калининкова С.Г.¹, Латыпов А.Ш.¹

1 — ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

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

3 — ГБУЗ МО «Московский областной центр охраны материнства и детства»
140014, Московская область, г. Люберцы, ул. Мира, д. 6,

Представлен случай сочетанной хромосомной патологии – частичной трисомии по субтеломерному участку длинного плеча хромосомы 5 и по протяженному участку хромосомы 9 у новорожденного ребенка с множественными врожденными пороками развития и кариотипом 47,XY,t(5;9)(q35;q31),+der(9)t(5;9)(q35;q31)pat. Причиной хромосомного дисбаланса явилось редкое нарушение формирования гамет в мейозе II отца, являющегося носителем аутоматической реципрокной транслокации t(5;9)(q35;q31). Здоровые носители идентичной транслокации t(5;9)(q35;q31) были выявлены в трёх поколениях этой семьи. В статье описаны клинические проявления у пациента, обсуждаются возможные пути формирования такой хромосомной перестройки, а также проводится сравнительная характеристика фенотипических признаков на основе данных литературы.

Ключевые слова: вторичное нерасхождение хромосом в мейозе II, трисомия 9, множественные врожденные пороки развития.

Для цитирования: Новикова А.Г., Опарина Н.В., Антоненко В.Г., Кубрина М.В., Коталевская Ю.Ю., Калининкова С.Г., Латыпов А.Ш. Необычное формирование сочетанной хромосомной патологии при сбалансированной родительской транслокации у новорожденного ребенка с множественными врожденными пороками развития. *Медицинская генетика* 2021; 20(6): 51-60.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.51-60

Автор для корреспонденции: Новикова Анастасия Григорьевна; e-mail: medgen@monikiweb.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 23.05.2021

An unusual combined chromosomal rearrangement in a newborn with multiple congenital malformations due to a balanced parental translocation

Novikova A.G.¹, Oparina N.V.¹, Antonenko V.G.², Kubrina M.V.³, Kotalevskaya Y.Y.¹, Kalinenkova S.G.¹, Latypov A.S.¹

1 — Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Medical Department
Schepkina street, 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str. 1, Moscow, 115522, Russian Federation

3 — Moscow Regional Center for Maternal and Child Health
Mira str., 6, Lyubertsy, Moscow region, 140014, Russian Federation

We report on a case of combined chromosomal pathology – partial trisomy on the terminal part of the long arm of chromosome 5 and partial trisomy on chromosome 9 in a newborn with multiple congenital malformations and karyotype 47,XY,t(5;9)(q35;q31),+der(9)t(5;9)(q35;q31)pat. The cause of the chromosomal pathology was a rare abnormality of the formation of gametes in the father's meiosis II. He is the carrier of the autosomal reciprocal translocation t(5;9)(q35;q31). Healthy carriers of the identical t(5;9)(q35;q31) translocation were identified in three generations of this family. The clinical manifestations of the patient, the possible ways of forming the rearrangement of chromosomes, and the comparison of phenotypes based on the literature data are discussed.

Keywords: nondisjunction, meiosis, rearrangement, chromosome 9 trisomy, multiple congenital abnormalities.

For citation: Novikova A.G., Oparina N.V., Antonenko V.G., Kubrina M.V., Kotalevskaya Y.Y., Kalinenkova S.G., Latypov A.S. An unusual combined chromosomal rearrangement in a newborn with multiple congenital malformations due to a balanced parental translocation. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(6): 51-60. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.51-60

Corresponding author: Anastasia G. Novikova; **e-mail:** medgen@monikiweb.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 23.05.2021.

Хромосомный дисбаланс (ХД) — одна из причин рождения детей с множественными врождёнными пороками развития (МВПР), встречается с частотой 7,4:10000 новорождённых [1]. Причинами возникновения ХД могут быть как случайные хромосомные мутации, возникающие в гаметогенезе здоровых родителей, так и неслучайные, возникающие у здоровых носителей сбалансированных хромосомных перестроек (СХП). Наиболее частые СХП у человека — аутомные реципрокные транслокации (АРТ), популяционная частота носителей которых (транслокационных гетерозигот) оценивается как 1:500-1000 [2, 3]. Чаше всего АРТ фенотипически нейтральны, при этом, в парах, в которых один из партнёров является носителем сбалансированной транслокации, риск как репродуктивных потерь, так и рождения ребёнка с ХД, повышен. Этот риск варьирует и зависит, в том числе, от наиболее вероятного типа патологической мейотической сегрегации, при котором возможно формирование жизнеспособных зигот с ХД. Паттерны мейотической сегрегации хромосом формируются в мейозе I и строго детерминированы. Как правило, хромосомные комбинации, сформировавшиеся в мейозе I, сохраняются при прохождении мейоза II, поэтому, именно сегрегация в мейозе I закладывается в основу расчёта эмпирического риска рождения детей с ХД в семьях, где один из родителей является носителем СХП. Несмотря на то, что ошибки второго мейотического деления, такие как асимметричная сегрегация (вторичное нерасхождение) встречаются очень редко, они также могут быть причиной формирования ХД в изначально сбалансированной гамете [2].

В настоящем сообщении мы представляем описание клинического случая сочетанной частичной трисомии хромосомы 5 и хромосомы 9 у новорождённого ребёнка (пробанда) с МВПР и кариотипом 47,XY,t(5;9)(q35;q31),+der(9)t(5;9)(q35;q31)pat.

Клиническое наблюдение

Пациент С. — новорождённый мальчик от 2 беременности, протекавшей без особенностей (1 беременность — роды, девочка, 3 года, здорова). В 3-м триместре при плановом ультразвуковом исследовании была выявлена задержка внутриутробного развития плода. Родители здоровы, матери 28 лет, отцу 29 лет, брак неродственный, семейный анамнез не отягощён.

Роды 2, самостоятельные, в сроке 38 недель. Длина тела при рождении 47 см (менее 10-й перцентили), масса тела 2270 г (менее 3-й перцентили), окружность головы (ОГ) 30 см (менее 3-й перцентили), окружность груди (ОГр) — 28 см. Оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов. При осмотре в возрасте 7 суток: кожные покровы субиктеричные с кровоизлияниями в кожу лица, брахицефальная форма черепа, микроцефалия, низко посаженные деформированные ушные раковины, гипоплазия надбровных дуг, дополнительная макушка на лбу, нос клювовидный, с выступающей спинкой и широкими крыльями, сглаженный фильтр, готическое небо, узкие губы, микроретрогнатия, сгибаемые контрактуры пальцев кистей, поперечные ладонные складки, сандалевидные щели, выпуклые гипопластичные ногти, двойственное строение наружных половых органов: вход во влагалище отсутствует, клитор нормальных размеров, яички пальпируются в глубокомошоночных складках.

При комплексном ультразвуковом обследовании выявлены врожденные пороки развития (ВПР) головного мозга (гипоплазия мозолистого тела), ВПР сердца (правая дуга аорты и добавочная персистирующая верхняя полая вена), ВПР органов малого таза (нарушение дифференцировки пола: матка с гидрокольпосом, атрезия влагалища).

В связи с наличием МВПР и фенотипических особенностей (**рис. 1**) пробанду было рекомендовано проведение цитогенетического исследования.

В возрасте 28 дней ребёнок был переведен в паллиативное отделение, где находился до момента смерти, наступившей в результате двусторонней интерстициальной пневмонии, отека легких и головного мозга, в возрасте 5 месяцев.

По данным аутопсии обнаружены ВПР головного мозга (агенезия мозолистого тела), нарушение дифференцировки пола (матка без придатков, гипоплазированные яички в мошонке, ВПР сердца (транспозиция магистральных сосудов, дефект межпредсердной перегородки).

Методы исследования и результаты

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) выполнено в соответствии с общепринятым протоколом [4]. Для визуализации хромосом использовался микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation,

Япония) с программным обеспечением «ВидеоТестКарио 3.1» (Видеотест, Россия).

При СЦИ в кариотипе пробанда обнаружена сочетанная хромосомная аномалия: АРТ между хромосомами 5 и 9 и сверхчисленная дериватная хромосома 9 от АРТ между хромосомами 5 и 9. Таким образом, кариотип пробанда несбалансированный, с частичной трисомией по хромосоме 5 и частичной трисомией по хромосоме 9 (**рис. 2**).

При СЦИ родителей сбалансированная транслокация между хромосомами 5 и 9 выявлена у отца ребёнка, кариотип: 46,XY,t(5;9)(q35;q31). Кариотип матери нормальный. При обследовании членов семьи аналогичная транслокация была выявлена у бабушки пробанда со стороны отца и сибса пробанда [5]. Третья беременность матери пробанда закончилась самопроизвольным выкидышем на раннем сроке (5-6 недель), кариотип плода от прервавшейся беременности не исследовался.

Родословная семьи представлена на **рис. 3**. У сибсов отца пробанда статус носительства не установлен.

Одним из возможных механизмов формирования столь необычной формы ХД у пробанда могло быть постзиготическое нерасхождение вовлечённых в АРТ хромосом в раннем эмбриогенезе и формирование мозаичного кариотипа. Для поиска мозаицизма было проведено FISH-исследование (флуоресцентная *in situ* гибридизация) с использованием суспензии клеток, приготовленной для СЦИ.

Предгибридизационная подготовка образцов, гибридизация и постгибридизационная отмывка проводились согласно протоколу производителя

(Poseidon, Kreatech, Leica, Netherlands). Для определения числа копий хромосом использовали ДНК-зонды, специфичные к центромерному району хромосомы 9 (SE 9(classical, α -satellite)), POSEIDON™ Satellite Enumeration DNA Probes), и ДНК-зонды, специфичные к локусам 9p24.1(ON JAK2 (9p24) Break, dual-color) и 9qter (ST (D9S1838), REPEAT-



Рис. 1. Фото пробанда, возраст 7 дней. Фенотип: брахицефальная форма черепа, гипоплазия надбровных дуг, низко посаженные деформированные ушные раковины, клювовидный с выступающей спинкой и с широкими крыльями нос, сглаженный фильтр, узкие губы, микроретрогнатия.

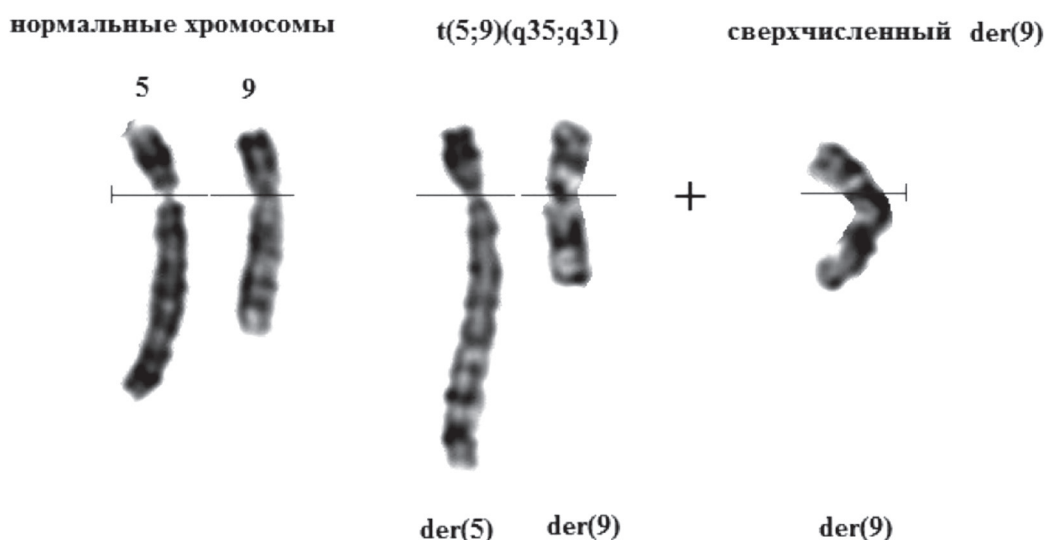


Рис. 2. Визуализация вовлечённых в транслокацию хромосом, их нормальных гомологов и сверхчисленной дериватной хромосомы 9 в кариотипе пробанда. GTG-окраска. Формула кариотипа (согласно ISCN 2016) 47,XY,t(5;9)(q35;q31),+der(9)t(5;9)(q35;q31)pat.

FREE™ POSEIDON™ Sub-Telomeric DNA Probes). Все использованные в настоящем исследовании зонды производства Kreatech, Leica, Netherlands. Для визуализации флуоресценции гибридных сигналов использовался микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) с программным обес-

печением LUCIA Cytogenetics – FISH (LUCIA Cytogenetics, Чехия).

Всего с применением методики FISH было проанализировано 5 метафаз и 200 интерфазных ядер и установлено, что во всех исследованных ядрах лимфоцитов имеется по три сигнала от центромерного района

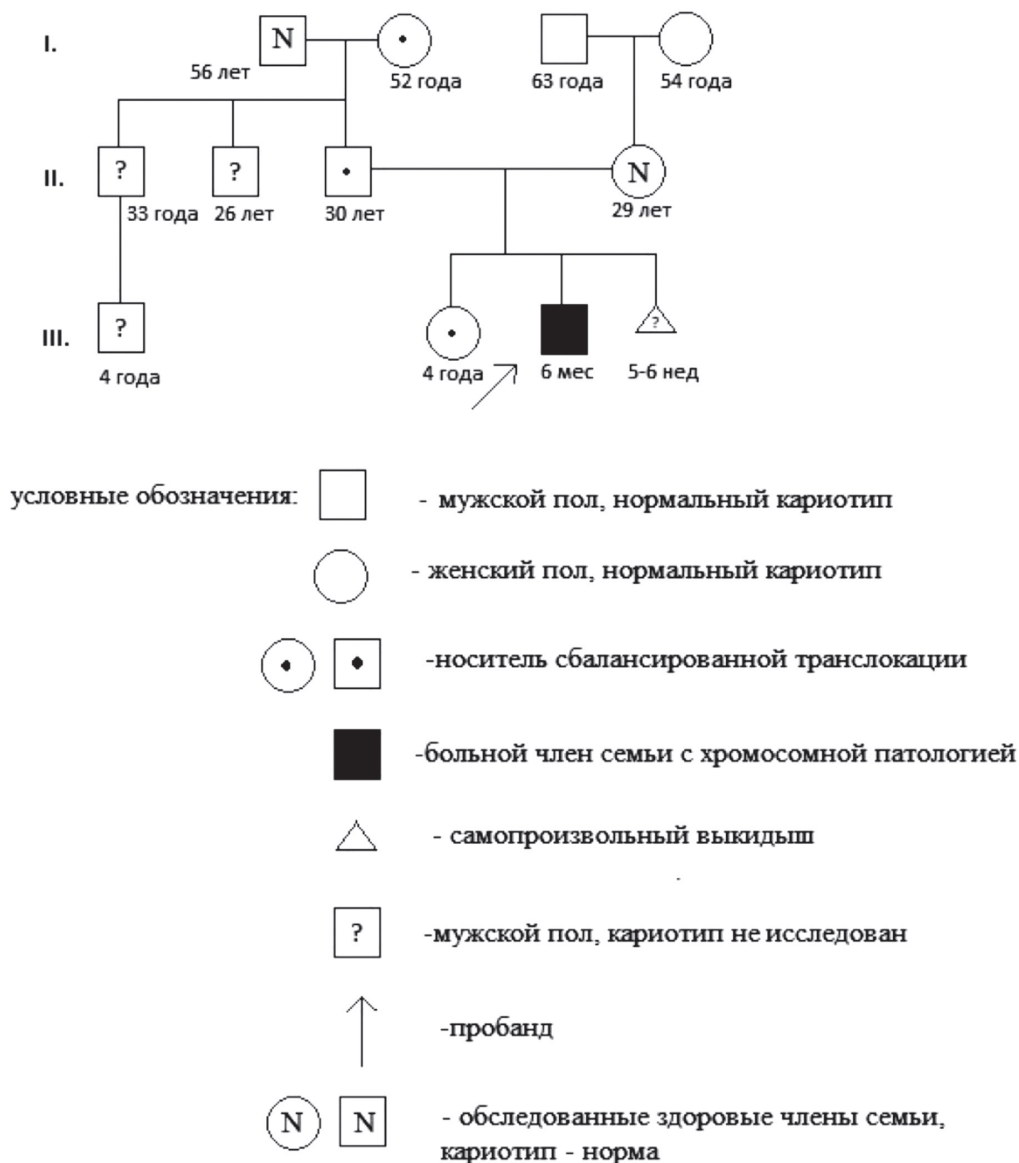


Рис. 3. Родословная семьи пробанда.

В родословной представлено 3 поколения семьи, в которой прослеживается передача хромосомной аномалии от бабушки пробанда к отцу пробанда и его детям.

III.3 – Пробанд, кариотип: 47,XY,t(5;9)(q35;q31),+der(9)t(5;9)(q35;q31)pat (указан стрелкой)

II.3 – Отец пробанда, кариотип: 46,XY,t(5;9)(q35;q31)mat

III.3 – Сибс пробанда, кариотип: 46,XX,t(5;9)(q35;q31)pat

I.2 – Бабушка пробанда, кариотип: 46,XX,t(5;9)(q35;q31)

хромосомы 9, по три сигнала от локуса 9p24.1 и по два сигнала от локуса 9qter в каждом ядре (рис. 4). То есть, сверхчисленный дериват хромосомы 9 (der9) в лимфоцитах периферической крови является регулярным (немозаичным) [6].

Обсуждение

Механизм формирования кариотипа пробанда

Теоретически наличие сверхчисленной дериватной хромосомы 9 у ребёнка может быть следствием митотического нерасхождения или мейотической сегрегации.

При митотическом нерасхождении в изначально сбалансированной эуплоидной зиготе, у пробанда можно было бы ожидать формирования трёх клеточных линий: 46,XY,t(5;9)pat (сбалансированный с транслокацией), 47,XY,t(5;9)pat,+der(9)t(5;9)

(трисомный со сверхчисленным дериватом хромосомы 9) и 45,XY,der(5)t(5;9)pat,-der(9)t(5;9) (моносомный, с дериватом хромосомы 5 без деривата хромосомы 9). Поиск мозаицизма был проведен на метафазных пластинках и интерфазных ядрах культивированных лимфоцитов периферической крови с применением методики FISH (флуоресцентной *in situ* гибридизации). Полученные результаты не подтвердили наличия мозаицизма.

Мейотическая сегрегация хромосом, вовлечённых в АРТ, чётко детерминирована и зависит от многих факторов, например, от морфологии хромосом, вовлечённых в перестройку, от размера транслоцированных (ТС) и центрических сегментов (ЦС), от степени асимметрии сформировавшегося квадривалента и т.д. [7]. Описано три основных паттерна сегрегации хромосом в мейозе I у носителей АРТ, в каждом из которых выделяют несколько типов:

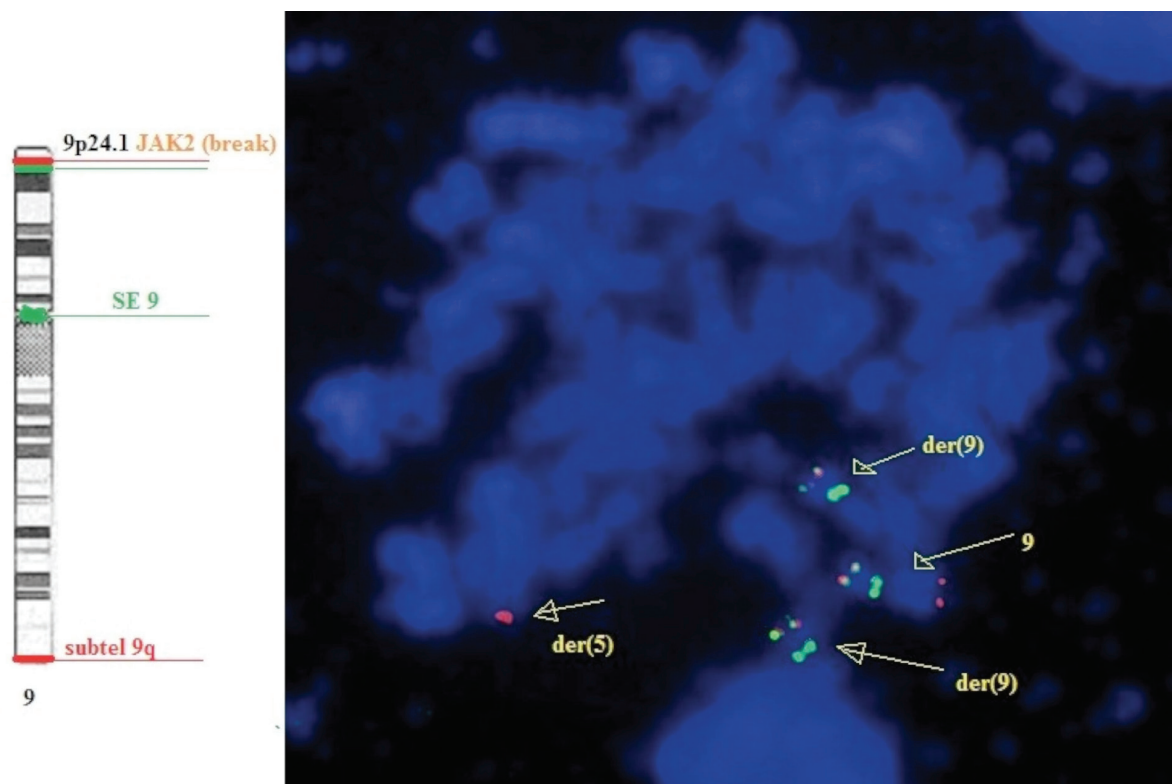


Рис. 4. Визуализация гибридизационных сигналов на метафазной пластинке пробанда и их схематическое расположение на идиограмме хромосомы 9.

Двухцветный (dual-color) красный + зелёный сигнал соответствует локусу JAK2 region (9p24.1), одиночный зелёный сигнал соответствует центромерному региону хромосомы 9 (α -satellite), одиночный красный сигнал соответствует субтеломерному региону длинного плеча хромосомы 9(D9S1838). Нормальный гомолог хромосомы 9 (указан стрелкой и цифрой 9). Оба деривата хромосомы 9 (указаны стрелкой и der9). Дериват хромосомы 5 (указан стрелкой и der5).

— сегрегационный паттерн 2:2 с альтернативным нормальным (альт N), альтернативным сбалансированным (альт. сб.), совместным I и совместным II типами сегрегации;

— сегрегационный паттерн 3:1, в результате которого формируются третичные или обменные трисомии;

— сегрегационный паттерн 4:0, в результате которого формируются несовместимые с развитием эмбриона варианты ХД [2].

Таким образом, только при 2:2 альтернативном типе сегрегации возможно формирование нормальных (альт N) или сбалансированных (альт сб.) гамет. Остальные типы сегрегации являются патологическими. ХД, возникший в гамете в результате патологической сегрегации, ведёт к формированию несбалансированной зиготы. Зигота с третичной или обменной трисомией может сформироваться в результате патологической сегрегации 3:1. Но в таком случае два гомолога из триады должны быть морфологически нормальными, а один представлен дериватом.

В описываемом нами случае ни при каком типе ни в одном из паттернов патологической сегрегации в мейозе I невозможно появление сверхчисленного деривата хромосомы 9 при наличии АРТ. Вероятнее всего, в мейозе отца произошло два последовательных события. Первое — альтернативная сегрегация в мейозе I с образованием сбалансированного гаметоцита (альт сб.), а второе событие — нерасхождение в мейозе II сестринских хроматид дериватной хромосомы 9 (der9) и формирование сперматозоида с тремя дериватными хромосомами. Схема формирования сперматозоида с АРТ и сверхчисленным дериватом хромосомы 9 представлена на **рис. 5**.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что наиболее вероятным механизмом формирования кариотипа пробанда, описанного формулой 47,XY,t(5;9)(q35;q31),+der(9)t(5;9)(q35;q31)pat, является вторичное нерасхождение в изначально сбалансированном сперматоците в мейозе II отца, являющегося носителем сбалансированной транслокации.

Опубликованы единичные случаи выявления хромосомного дисбаланса аналогичного происхождения, что говорит в пользу крайне редко встречающейся патологии, возникшей в результате двух последовательных независимых событий в мейозе родителя [8, 9]. Е.И. Головатая с соавт. [10] описали клинический случай пренатальной диагностики плода с кариотипом 47,XX,t(5;9)(q31;q22),+der(9)t(5;9)(q31;q22)mat, при котором можно предполагать аналогичный механизм формирования перестройки. Однако и размер участков хромосом, вовлеченных в перестройку, и фенотипические проявления

у плода в данном случае отличались от представленных в нашем описании.

Клинические проявления сочетанной хромосомной патологии

В настоящем клиническом случае хромосомный дисбаланс пробанда включал частичную трисомию по субтеломерному участку длинного плеча хромосомы 5 (в границах q35-qter, протяжённость ~5 млн п.н.) и по протяжённому участку хромосомы 9 (в границах pter→cen→q31, протяжённость ~90 млн п.н.).

Трисомия хромосомы 9 — одна из самых редких аутосомных трисомий, впервые была описана в 1973 году [11]. Частота встречаемости достоверно неизвестна, т.к. подавляющее большинство беременностей плодами с регулярной полной трисомией 9 заканчиваются спонтанными абортами либо прерыванием по медицинским показаниям после выявления ультразвуковых признаков и проведения пренатальной диагностики уже в I триместре беременности. Полная форма трисомии 9 может быть как регулярной, так и мозаичной, и проявляется широким спектром фенотипических проявлений, что свойственно всем протяженным анеусомиям. Частичные трисомии хромосомы 9 встречаются гораздо чаще [12]. Вклад в вариативность фенотипических проявлений может вносить и процентное соотношение аномальных и нормальных клеток при мозаичном варианте анеуплоидии. В цитогенетическом отношении, отличительной особенностью представленного нами пациента является вовлеченность в трисомию короткого плеча полностью и длинного плеча хромосомы 9 только частично. В то же время, трисомия присутствует у него не в мозаичной, а в регулярной форме.

Частичная трисомия терминального участка длинного плеча хромосомы 5 описана в литературе у детей с пороками развития скелета, сердечно-сосудистой системы, умственной отсталостью и дизморфическими особенностями строения лица, и ассоциирована с синдромом Хантера-МакАлпайна [13].

Ниже представлена таблица сравнительных клинических признаков: собственное наблюдение, случай, описанный Е.И. Головатой с соавт. [10], литературные обзоры по полной и частичной трисомиям хромосомы 9, и случай дубликации терминального участка длинного плеча хромосомы 5 (**Таблица**).

На основании литературных данных для анализа мы отобрали признаки, которые наиболее часто встречаются при полной трисомии хромосомы 9, и расположили их в порядке убывания. В целом фенотипические проявления у пробанда в большой степени соответствуют описанным в литературе клиническим

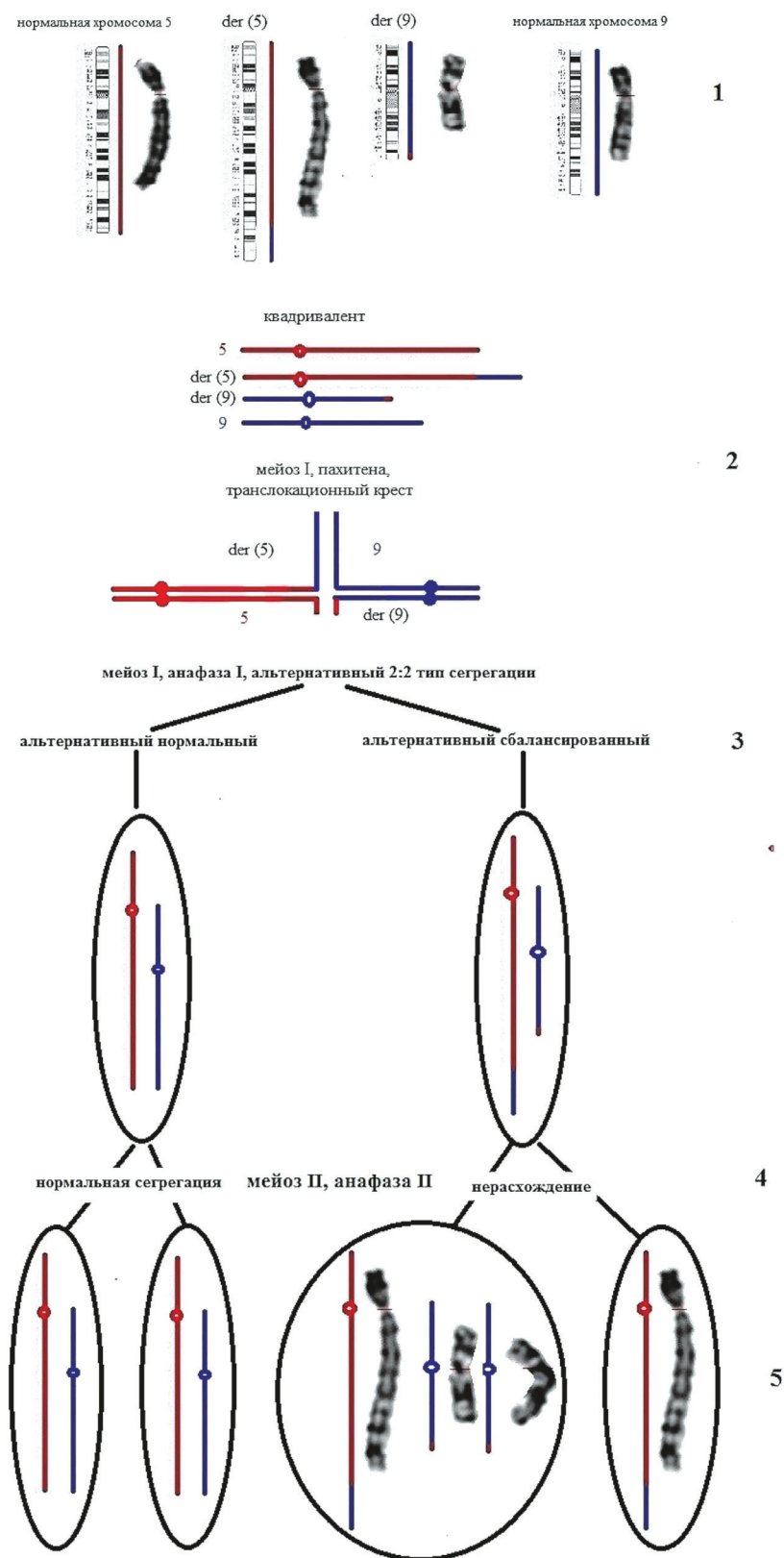


Рис. 5. Схема возникновения несбалансированной гаметы, несущей АРТ и сверхчисленный $der(9)t(5;9)(q35;q31)$, в мейозе отца пробанда. 1 – схема и визуализация вовлечённых в транслокацию хромосом (обозначены как $der(5)$ и $der(9)$) и их нормальных гомологов. 2 – образование квадриллента при вступлении в мейоз и формирование транслокационного креста в пахитене первого деления мейоза. 3 – варианты формирования кариотипа гамет при альтернативном типе 2:2 сегрегации в анафазе первого деления мейоза. 4 – нерасхождение в гаметоцитах, сформированных при альтернативном сбалансированном типе сегрегации, в анафазе второго деления мейоза. 5 – сформировавшиеся сперматозоиды.

признакам, характерным для полной формы трисомии хромосомы 9. По-видимому, дупликация терминального участка длинного плеча хромосомы 5 в данном случае играет минимальную роль в формировании фенотипа.

В нашем случае у пробанда не было отмечено грубых пороков развития внутренних органов, в отличие от описываемого случая Е.И.Головатой с соавт., где у плода отмечались грубые аномалии развития: голо-

прозэнцефалия, циклопия, аномалия Тауссинг-Бинга [10]. Данные отличия могут объясняться как различной протяжённостью участков вовлечённых хромосом, так и существенной вариабельностью фенотипов, даже у пациентов с идентичным ХД.

Дизморфические черты, такие как: микроретрогнатия и низко посаженные ушные раковины, отмечены в обоих случаях, что говорит о важности диагностики таких изменений при проведении пренатального УЗИ.

Таблица

Сравнительная характеристика клинических признаков хромосомного дисбаланса с вовлечением хромосом 5 и 9

1	2	3	4	5	6
Клинические признаки	Трисомия 9, J.C. Ferreres с соавт, 2008 [14]	Собственное наблюдение, 2021	Пренатальная диагностика, Е.И.Головатая с соавт., 2015[10]	Частичная трисомия 9p ter -q32, Schinzel, 2001	Дупликация 5q ter, Jamsheer с соавт., 2013 [15]
Задержка внутриутробного развития	+	+	Нет данных	+	+
Микроцефалия	+	+	Нет данных	+	+
Низко посаженные деформированные ушные раковины	+	+	+	+	+
Микроретрогнатия	+	+	+	+	+
Бульбообразный нос / «мясистый»	+	-	-	-	-
Антимонголоидный разрез глаз	+	-	-	+	+
Маленькие глазные щели / анофтальмия / блефарофимоз	+	-	-	+	-
Врождённые пороки сердца/сосудов	+	+	+	+	+
Врождённые пороки центральной нервной системы	+	+	+	+	-
Расщелина губы/неба	+	-	-	-	-
Аномалии развития половой системы: маленький пенис, крипторхизм, гипоплазированная мошонка, двойственное строение половых органов и др.	+	+	Нет данных	+	+
Аномалии почек	+	-	+	-	-
Сжатые кулаки, контрактуры суставов пальцев кисти	+	+	-	+	-
Гипоплазия ногтей/фаланг	+	+	Нет данных	+	+
Аномалии респираторной системы	+	-	-	+	-
Незавершённый поворот кишечника	+	-	+	-	-
Голопрозэнцефалия	+	-	+	-	-
Клювовидный нос*	-	+	Нет данных	+	-
Циклопия*	-	-	+	-	-

*Последние два признака не относятся к трисомии хромосомы 9, но описаны при других патологиях, представленных в таблице.

Аномалии развития половой системы — частый фенотипический признак трисомии хромосомы 9. В описываемом нами случае у пробанда имелось двойственное строение половых органов. По литературным данным известно, что гены участка хромосомы 9p, такие как *DMRT1*, *DMRT2* входят в спектр генов, детерминирующих половую дифференцировку. Мутации в этих генах, а также делеции критического участка 9p24.3 приводят к нарушению формирования пола. Можно предположить, что дубликации данного района также имеет значение и играет определённую роль в половой дифференцировке [16, 17]. Вместе с тем, в литературе также имеется описание XX инверсии пола у пациента с мозаичной формой трисомии 9 [18].

Заключение

Представлен случай сочетанной хромосомной патологии у новорождённого ребёнка в результате редкого механизма образования несбалансированной гаметы у носителя реципрокной транслокации между хромосомами 5 и 9. Наличие необычных путей образования хромосомных перестроек заставляет учитывать их возможность при проведении медико-генетического консультирования и повышает значение тщательно клинического, инструментального и лабораторного обследования пациентов.

Литература

1. Wellesley D., Dolk H., Boyd P., et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(5): 521–526. doi: 10.1038/ejhg.2011.246
2. Gardner R.J.M., David J.A. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5th ed. Oxford University Press, 2018. 340–348, 634 pp.
3. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб: Издательство Н-Л, 2006. 640 с.
4. Рубцов Н.Б. «Методы работы с хромосомами млекопитающих: учебное пособие», Изд-во: Новосибирский гос. ун-т. Новосибирск, 2006. 147 с.
5. McGowan-Jordan J., Schmid M., Simons A. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016). Reprint Of: Cytogenetic and Genome Research 2016, Vol. 148.
6. Кузнецова Т.В., Шилова Н.В., Творогова М.Г., Харченко Т.В., Лебедев И.Н., Антоненко В.Г. Практические рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетических исследований. *Медицинская генетика.* 2019;18(5):3–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.3-27>
7. Шилова Н.В. Аутосомные реципрокные транслокации: пренатальная селекция, сегрегация и оценка эмпирического риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом при семейном носительстве. *Медицинская генетика* 2018; 17(1): 41–49. doi:10.25557/2073-7998.2018.01.41-49

8. Zaki M.S., Mohamed A.M., Kamel A.K., et al. Emanuel syndrome due to unusual segregation of paternal origin. *Genetic Counseling.* 2012;23(2):319–28.
9. Masuno M., Cholsong Y., Kuwahara T., et al. Second meiotic non-disjunction of the rearranged chromosome in a familial reciprocal 5/13 translocation. *American Journal of Medical Genetics* 1991; 41(1): 32–34. doi:10.1002/ajmg.1320410110
10. Golovataya E.I., Pribushenya O.V., Trebka E.G. et al. Cyclopia and other defects in a fetus with unique chromosomal rearrangement. *Genetic counseling* 2015; 26(3): 359–364.
11. Feingold M., Atkins L. A case of trisomy 9. *J. Med. Genet.* 1973; 10: 184–187 DOI: 10.1136/jmg.10.2.184
12. Yeo L., Waldron R., Lashley S., et al. Prenatal sonographic findings associated with nonmosaic trisomy 9 and literature review. *J Ultra-sound Med.* 2003; 22(4): 425–30. doi: 10.7863/jum.2003.22.4.425.
13. Hunter A., Dupont B., McLaughlin M., et al. The Hunter-McAlpine syndrome results from duplication 5q35-qter. *Clinical Genetics* 2004; 67(1): 53–60. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00378.x
14. Ferreres J. C., Planas S., Martínez-Sáez E.A., et al. Pathological Findings in the Complete Trisomy 9 Syndrome: Three Case Reports and Review of the Literature. *Pediatric and Developmental Pathology* 2008; 11(1): 23–29. doi:10.2350/06-08-0143.1
15. Jamsheer A., Sowińska A., Simon D., et al. Bilateral radial agenesis with absent thumbs, complex heart defect, short stature, and facial dysmorphism in a patient with pure distal microduplication of 5q35.2-5q35.3. *BMC Medical Genetics* 2013; 14(1). doi:10.1186/1471-2350-14-13
16. Neira V.A., Córdova-Fletes C., Grondin Y., et al. Complex 9p rearrangement in an XY patient with ambiguous genitalia and features of both 9p duplication and deletion. *American Journal of Medical Genetics* 2012; 158A(6): 1498–1502. doi:10.1002/ajmg.a.35344
17. Quinonez S. C., Park J. M., Rabah R. 9p partial monosomy and disorders of sex development: Review and postulation of a pathogenic mechanism. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(8): 1882–96. doi: 10.1002/ajmg.a.36018. 161
18. Solomon B. D., Turner C. E., Klugman D., et al. Trisomy 9 mosaicism and XX sex reversal. *Am J Med Genet.* 2007; 143A (22): 2688–2691. doi:10.1002/ajmg.a.31996

References

1. Wellesley D., Dolk H., Boyd P., et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(5): 521–526. doi: 10.1038/ejhg.2011.246
2. Gardner R.J.M., David J.A. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 5th ed. Oxford University Press, 2018. 340–348, 634 pp.
3. Baranov V.S., Kuznetsova T.V. Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskiye aspekty [Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects]. SPb: N-L, 2006. 640 p. (In Russ.)
4. Rubtsov N.B. Metody raboty s khromosomami mlekopitayushchikh: uchebnoye posobiye [Methods of working with mammalian chromosomes: a textbook]. Izd-vo: Novosibirskiy gos. un-t. Novosibirsk: Novosibirsk State University, 2006. 147 p. (In Russ.)
5. McGowan-Jordan J., Schmid M., Simons A. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016). Reprint Of: Cytogenetic and Genome Research 2016; 148.
6. Kuznetsova T.V., Shilova N.V., Tvorogova M.G., Kharchenko T.V., Lebedev I.N., Antonenko V.G. Prakticheskiye rekomendatsii po obespecheniyu kachestva i nadezhnosti tsitogeneticheskikh issledovaniy [Practical recommendations to ensure quality and safety of cytogenetic research]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*.

- 2019;18(5):3-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.3-27>
7. Shilova N.V. Autosomnyye retsiproknyye translokatsii: prenatal'naya selektsiya, segregatsiya i otsenka empiricheskogo riska rozhdeniya zhiznesposobnogo rebenka s khromosomnym disbalansom pri semeynom nositel'stve [Autosomal reciprocal translocations: prenatal selection, segregation and assessment of empirical risks for reciprocal translocation carriers of having a liveborn child with chromosome imbalance]. *Meditinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2018; 17(1): 41-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.01.41-49>
8. Zaki M.S., Mohamed A.M., Kamel A.K., et al. Emanuel syndrome due to unusual segregation of paternal origin. *Genetic Counseling*. 2012;23(2):319-28.
9. Masuno M., Cholsong Y., Kuwahara T., et al. Second meiotic non-disjunction of the rearranged chromosome in a familial reciprocal 5/13 translocation. *American Journal of Medical Genetics* 1991; 41(1): 32-34. doi:10.1002/ajmg.1320410110
10. Golovataya E.I., Pribushenya O.V., Trebka E.G. et al. Cyclopia and other defects in a fetus with unique chromosomal rearrangement. *Genetic counseling* 2015; 26(3): 359-364.
11. Feingold M., Atkins L. A case of trisomy 9. *J. Med. Genet.* 1973; 10: 184-187 DOI: 10.1136/jmg.10.2.184
12. Yeo L., Waldron R., Lashley S., et al. Prenatal sonographic findings associated with nonmosaic trisomy 9 and literature review. *J Ultrasound Med.* 2003; 22(4): 425-30. doi: 10.7863/jum.2003.22.4.425.
13. Hunter A., Dupont B., McLaughlin M., et al. The Hunter-McAlpine syndrome results from duplication 5q35-qter. *Clinical Genetics* 2004; 67(1): 53-60. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00378.x
14. Ferreres J. C., Planas S., Martínez-Sáez E.A., et al. Pathological Findings in the Complete Trisomy 9 Syndrome: Three Case Reports and Review of the Literature. *Pediatric and Developmental Pathology* 2008; 11(1): 23-29. doi:10.2350/06-08-0143.1
15. Jamsheer A., Sowińska A., Simon D., et al. Bilateral radial agenesis with absent thumbs, complex heart defect, short stature, and facial dysmorphism in a patient with pure distal microduplication of 5q35.2-5q35.3. *BMC Medical Genetics* 2013; 14(1). doi:10.1186/1471-2350-14-13
16. Neira V. A., Córdova-Fletes C., Grondin Y., et al. Complex 9p rearrangement in an XY patient with ambiguous genitalia and features of both 9p duplication and deletion. *American Journal of Medical Genetics* 2012; 158A(6): 1498-1502. doi:10.1002/ajmg.a.35344
17. Quinonez S. C., Park J. M., Rabah R. 9p partial monosomy and disorders of sex development: Review and postulation of a pathogenic mechanism. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(8): 1882-96. doi: 10.1002/ajmg.a.36018. 161
18. Solomon B. D., Turner C. E., Klugman D., et al. Trisomy 9 mosaicism and XX sex reversal. *Am J Med Genet.* 2007; 143A (22): 2688-2691. doi:10.1002/ajmg.a.31996