

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.08.44-51>

## Клиническая и молекулярно-цитогенетическая характеристика уникального случая псевдотрицентрической хромосомы X

Маркова Ж.Г., Миньженкова М.Е., Бостанова Ф.М., Шилова Н.В.

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

Структурные и числовые перестройки половых хромосом являются наиболее распространенными хромосомными аномалиями, совместимыми с живорождением. Гonosомные аномалии, как правило, имеют менее выраженные клинические последствия по сравнению с числовыми или структурными аутосомными перестройками. Структурные аномалии хромосомы X в мозаичном варианте часто обнаруживают в кариотипе у женщин с фенотипическими проявлениями синдрома Шерешевского-Тернера. Однако у пациенток со структурно перестроенной половой хромосомой аномалии развития могут отсутствовать. Это связано с отсутствием клона 45,X и селективной инактивацией перестроенной хромосомы X. Широкая фенотипическая изменчивость и недостаточное количество данных о наблюдении пациентов со структурными аномалиями хромосомы X значительно осложняют медико-генетическое консультирование таких пациентов. Мы сообщаем об уникальном случае псевдотрицентрической хромосомы X с дупликацией короткого плеча, четырьмя копиями района Xq11.1q22 и делецией терминального района длинного плеча Xq22. Целью исследования стало установление структуры и механизма формирования аномальной хромосомы X у пациентки с задержкой психомоторного и полового развития. Проведены стандартное цитогенетическое исследование, FISH, хромосомный микроматричный анализ. Псевдотрицентрическая хромосома X с дублированным коротким плечом, частичной тетрапликацией и делецией длинного плеча является уникальной структурной гonosомной перестройкой. Комплексный молекулярно-цитогенетический подход позволил определить структуру дериватной хромосомы X и установить генотип-фенотип взаимодействие при присутствии в геноме псевдотрицентрической хромосомы X.

**Ключевые слова:** изодитрицентрическая хромосома X, псевдотрицентрическая хромосома X, XMA, FISH, *SHOX*.

**Для цитирования:** Маркова Ж.Г., Миньженкова М.Е., Бостанова Ф.М., Шилова Н.В. Клиническая и молекулярно-цитогенетическая характеристика уникального случая псевдотрицентрической хромосомы X. *Медицинская генетика* 2023; 22(8): 44-51.

**Автор для корреспонденции:** Маркова Ж.Г.; e-mail: zhmark71@mail.ru

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках темы НИР №122032300370-1 «Изучение структурно-функциональных особенностей и механизмов формирования хромосомных аномалий и геномного дисбаланса».

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 01.08.2023

## Clinical and molecular cytogenetic characteristics of the unique pseudotricentric X chromosome

Markova Zh.G., Minzhenkova M.E., Bostanova F.M., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics  
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Structural and numerical rearrangements of the sex chromosomes represent the most commonly observed chromosomal abnormalities that are compatible with live birth. Compared to numerical or structural autosomal rearrangements abnormalities of sex chromosomes tend to have less pronounced clinical consequences. In women with phenotypic manifestations of Turner syndrome, structural anomalies of the X chromosome, particularly in the mosaic form, are frequently observed in the karyotype. However, in individuals with a structurally rearranged sex chromosome, developmental anomalies may be absent. This can be attributed to the absence of cell clone 45,X and selective inactivation of the rearranged X chromosome. The wide phenotypic variability and limited data available on patients with structural anomalies of the X chromosome significantly complicate the process of medical genetic counseling for such patients. In this report, we present a unique case of a pseudotricentric X chromosome featuring a short arm duplication, four copies of the Xq11.1q22 region, and a deletion of the Xq22 long arm terminal region. The aim of the study was to establish the structure and mechanism of the formation of an abnormal X chromosome in a patient with delayed psychomotor and sexual development. A standard cytogenetic study, FISH, chromosomal microarray analysis was carried out. The pseudotricentric X chromosome with a duplicated short arm, partial tetraplication, and a long arm deletion is a unique structural gonosomal rearrangement. An integrated molecular cytogenetic approach made it possible to determine the structure of the derivative X chromosome and establish the genotype-phenotype interaction in the presence of a pseudotricentric X chromosome in the genome.

**Keywords:** isodicentric X chromosome, pseudotricentric X chromosome, chromosomal microarray, FISH, *SHOX*

**For citation:** Markova Zh.G., Minzhenkova M.E., Bostanova F.M., Shilova N.V. Clinical and molecular cytogenetic characteristics of the unique pseudotricentric X chromosome. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(8): 44-51. (In Russ.)

**Corresponding author:** Zhanna G. Markova; **e-mail:** zhmark71@mail.ru

**Funding.** The reported study was funded by research work № 122032300370-1 "Study of structure-functional features and mechanisms formation of the chromosomal abnormalities and genomic imbalance".

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Accepted:** 01.08.2023

## Введение

Структурные и числовые перестройки половых хромосом считаются наиболее распространенными хромосомными аномалиями, совместимыми с живорождением. Гonosомные аномалии, как правило, имеют менее выраженные клинические проявления по сравнению с числовыми или структурными аутосомными перестройками. Структурные аномалии хромосомы X часто обнаруживают в мозаичном варианте в кариотипе у женщин с фенотипическими проявлениями синдрома Шерешевского–Тернера. Однако у пациенток со структурно перестроенной половой хромосомой аномалии развития могут отсутствовать. Это связано с отсутствием клона 45,X и с селективной инактивацией перестроенной хромосомы X [1].

Изохромосома X является частой структурной перестройкой хромосомы X. При этом изохромосома X по длинному плечу – i(Xq) – наиболее распространенная структурная аномалия у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера, а изохромосома X по короткому плечу – i(Xp) – встречается редко. Следует отметить совместимость с жизнеспособностью плода только i(Xq) и дицентрической i(Xp) хромосом. Моноцентрические i(Xp) без материала длинного плеча не описаны у живорожденных новорожденных, предположительно, из-за отсутствия локуса XIST (X inactive specific transcript) в районе Xq13, невозможности их последующей инактивации и ранней эмбриональной гибели [2]. Во всех описанных случаях i(Xp) точки разрыва находились на длинном плече в районе q13 либо дистальнее от него, то есть такие хромосомы являлись дицентрическими и содержали дистальную часть длинного плеча хромосомы X. При этом показано, что дицентрические i(X) являются псевдодицентрическими, то есть только с одной активной центромерой. Так, de la Chapelle A. с соавт. впервые предположили, что стабильность i(X) определяется либо непосредственной близостью двух центромер, что позволяет им действовать скоординированно при анафазном расхождении хромосом, либо, если они относительно удалены, одна из них становится фактически неактивной [3].

Клинические проявления при наличии i(X) зависят от нескольких факторов. Так, при мозаичном кариотипе, когда помимо клона с изохромосомой X присутствует также клон с моносомией по хромосоме X, у пациентов отмечают фенотипические проявления синдрома Шерешевского–Тернера. В то же время у пациентов с регулярной i(X) вследствие теломерного слияния длинных плеч хромосомы X отмечаются нормальный рост и аменорея [4].

Широкая фенотипическая изменчивость и недостаточное количество данных о пациентах со структурными аномалиями хромосомы X значительно осложняют их медико-генетическое консультирование. Мы сообщаем о редком случае псевдотрицентрической хромосомы X с дубликацией короткого плеча Xp, четырьмя копиями района Xq11.1q22 и делецией терминального района длинного плеча Xq22.1q28

## Методы

Пациент, девочка 15 лет, направлена на консультацию врача-генетика с жалобами на трудности в обучении, замкнутость, эпизоды замирания, тремор подбородка. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды самопроизвольные на сроке 41 недели. Рост/вес при рождении 54 см/3190 г. Эпизод судорог на 2 сутки. Раннее моторное развитие по возрасту: ходит с 1 года. Психо-речевое развитие: произносит слоги с 2 лет, слова – после 3 лет, предложения – с 5 лет. До 6 класса обучалась в общеобразовательной школе, позже была переведена на домашнее обучение.

Фенотип на момент обследования: рост 163 см (50–75 центиль), вес 73,6 кг (90–97 центиль), окружность головы 55 см (75 центиль). Узкий лоб, низкая зона роста волос на лбу, густые брови, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий широкий фильтр, высокое небо, крупные, диспластичные ушные раковины. Нарушение осанки, плоско-вальгусная установка стоп, маленькие стопы, широкий I палец стопы, гипоплазия II–IV пальцев стоп.

Проведенные дополнительные обследования показали, что со стороны внутренних органов патологии не обнаружено, зрение и слух сохранены. При УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы отклонений не выявлено. При МРТ головного мозга отмечалась картина локальной микрогрии на фоне глиозной трансформации и локальной атрофии в области средней извилины левой лобной доли. На энцефалограмме зафиксированы умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. По заключению эпилептолога у пациента диагностирована структурная эпилепсия. Заключение ортопеда – укорочение левой нижней конечности и статический сколиоз. Заключение эндокринолога – задержка полового развития (первичная аменорея).

Анализ метафазных хромосом из культуры лимфоцитов периферической крови и GTG окрашивание проводили по стандартному протоколу [5]. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили с использованием микроматриц высокой плотности CytoScan® HD Array Kit в соответствии с инструкциями производителя (Affymetrix Inc., Калифорния, США). Данные были обработаны, проанализированы и нормализованы с помощью Affymetrix Chromosome Analysis Suite (ChAS) 4.0 (версия референсного генома NA33.1 (hg19)).



**Рис. 1.** Фрагмент метафазной пластинки пациента с деривативной хромосомой X.

**Fig. 1.** Metaphase plate fragment from a patient with a derivative X chromosome.

Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) выполняли на хромосомных препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови по протоколам фирм-производителей. Были использованы X-хромосомоспецифичные ДНК-зонды на центромерный район – SE X(DXZ1), короткое и длинное плечо – PCP (Arm Specific Probe Xp/Xq) (KREATECH, Нидерланды) и набор проб для многоцветного бэндинга хромосомы X (MCB X, MetaSystems). Анализ проводили с использованием эпифлуоресцентного микроскопа «AxioImager M.1» (Carl Zeiss) и компьютерной программы обработки цифровых изображений «Isis» (MetaSystems).

### Результаты

Стандартный цитогенетический анализ (GTG-окрашивание) культуры лимфоцитов периферической крови показал женский кариотип, с деривативной хромосомой X (**рис. 1**) Кариотипы родителей пробанда нормальные.

Для установления точек разрыва и размера хромосомного дисбаланса проведен ХМА (**рис. 2**), в результате которого обнаружены дупликация района p22.33-p11.1 хромосомы X размером 58,3 млн п.н., трипликация района Xq11.1-q22.1 размером 39,7 млн п.н. с терминальной делецией участка Xq22.1-q28 размером 53,5 млн п.н. Молекулярный кариотип пробанда (согласно ISCN 2020): arr [hg19] Xp22.33p11.1(201726\_58504116) x3, Xq11.1q22.1(61882087\_101615553) x4, Xq22.1q28(101624580\_155199833)x1.

Для определения структуры выявленного дисбаланса проведен FISH-анализ на хромосомных препаратах из культивированных лимфоцитов пациента Многоцветный бэндинг хромосомы X и анализ профилей гибридизации показал инвертированную дупликацию коротких плеч, четыре копии проксимального района длинного плеча, причем две копии района располагаются в инвертированной ориентации, и делецию дистального района длинного плеча хромосомы X (**рис. 3а**). Для дополнительной характеристики деривативной хромосомы X использовали комбинацию трех ДНК-зондов, меченых различными флюорохромами: цельнохромосомный зонд на длинное плечо хромосомы X (красный), цельнохромосомный зонд на короткое плечо хромосомы X (зеленый) и центромерный район хромосомы X (голубой). FISH-анализ показал наличие трех центромерных районов, два из которых располагались на хроматидах и следовательно являются неактивными (**рис. 3б**).

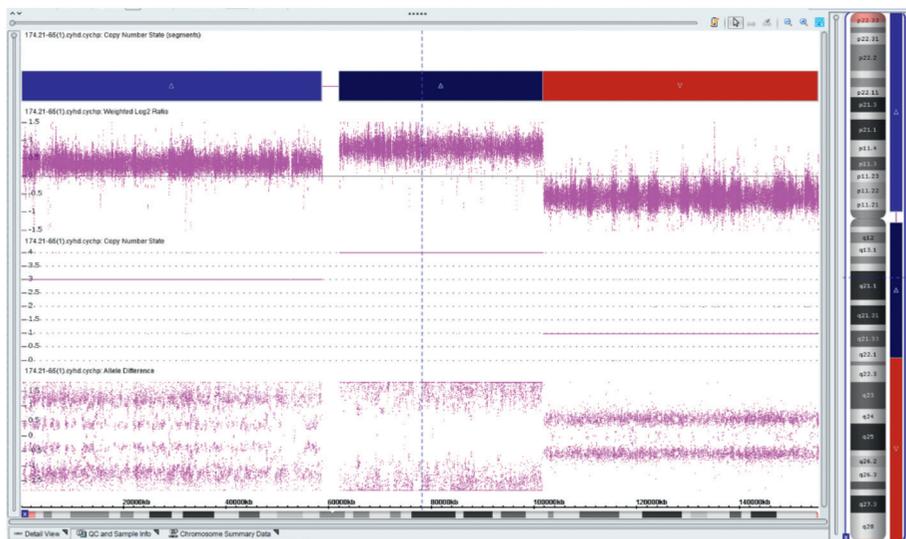


Рис. 2. Результат ХМА: хромосомный дисбаланс представлен трипликацией Хр22.33-р11.1 и делецией Х q22.1-q28

Fig. 2. Chromosomal microarray analysis result: chromosomal imbalance represented by Xp22.33-p11.1 triplication and Xq22.1-q28 deletion

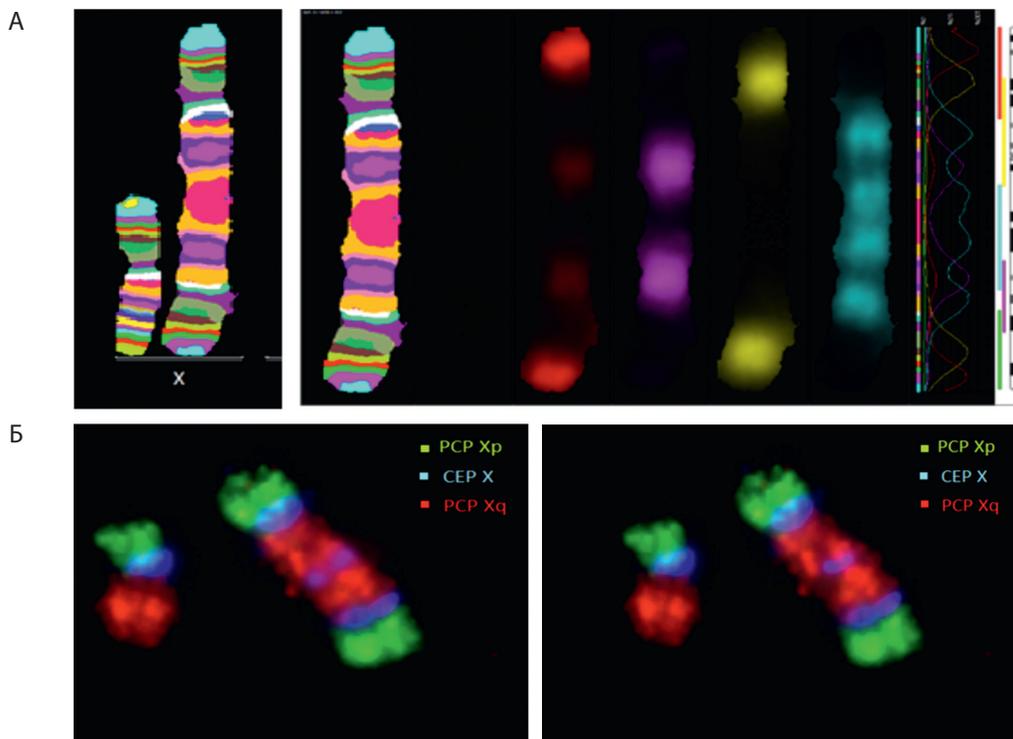


Рис. 3. Результаты FISH. А. Многоцветный бэндинг хромосомы X (MCB X): слева – нормальная и дериватная хромосомы X; справа – профили гибридизации дериватной хромосомы X. Б. FISH с ДНК зондами: дериватная хромосома X является псевдотрицентрической.

Fig. 3. FISH results. A. Multicolor banding of chromosome X (MCB X): on the left, normal and derivative X chromosomes; on the right - hybridization profiles of the derivative X chromosome. B. FISH with DNA probes: the derivative X chromosome is pseudotricentric.

## Обсуждение

Вариации числа копий участков ДНК (CNV) являются наиболее распространенной генетической причиной нарушения интеллектуального развития и врожденных аномалий. У нашей пациентки при ХМА выявлено несколько CNV, локализованных на хромосоме X: дупликация всего короткого плеча, трипликация района q11.1-q22.1 с терминальной делецией участка q22.1-q28. Мы предполагаем, что происхождение этой сложной перестройки, возникшей *de novo*, по-видимому, связано с двумя отдельными событиями, первое из которых привело к образованию дицентрической хромосомы X, а второе – к формированию трицентрической хромосомы X (рис. 4).

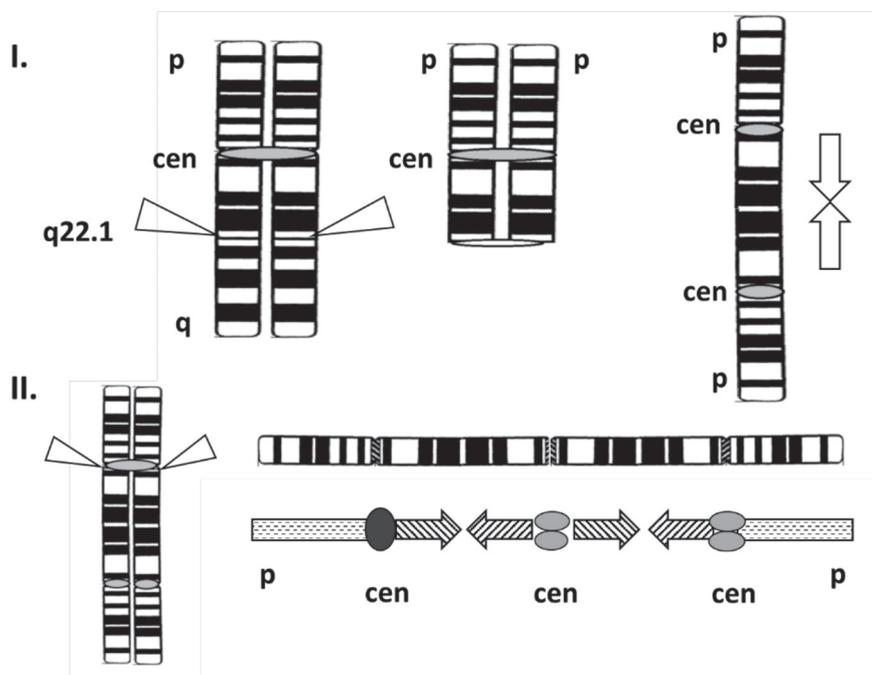
Поскольку клон клеток с двумя интактными хромосомами X не выявлен, аномальная хромосома X могла возникнуть во время гаметогенеза у одного из ро-

дителей или в самых первых делениях зиготы. Однако это не исключает наличия таких клеточных линий в других тканях пациента.

В описаниях случаев изохромосом с полной дупликацией короткого плеча одной хромосомы X отмечается, что все они являлись дицентрическими с различными по размеру районами длинных плеч, расположенных между двумя центромерами. Во всех случаях также имелась клеточная линия 45,X, и у пациентов наблюдались некоторые характерные черты синдрома Тернера. Таким образом, корреляция генотип-фенотип осложнялась наличием клеточной линии 45,X.

Трицентрические X, которые содержали два интактных коротких плеча, четыре копии проксимального Xq и делецию дистального Xq описаны в единичных случаях, выявленных пренатально [6].

В женских клетках одна из хромосом X инактивируется в раннем эмбриональном развитии. В при-



**Рис. 4.** Предполагаемый механизм формирования аномальной хромосомы X. I – образование дицентрической хромосомы X (Xpter→Xq22::Xq22→Xpter) вследствие разрыва в Xq22 с последующим воссоединением сестринских хроматид; II – второй разрыв при следующем клеточном делении в пределах одной из двух центромер дицентрической хромосомы X (Xq10) приводит к образованию псевдотрицентрической хромосомы X с двумя копиями короткого плеча и четырьмя копиями проксимального района длинного плеча (q11.1-q22.1).

**Fig. 4.** The proposed mechanism for the formation of the abnormal X chromosome. I – formation of a dicentric X chromosome (Xpter→Xq22::Xq22→Xpter) due to a break in Xq22 with subsequent reunion of sister chromatids; II – the second break at the next cell division within one of the two centromeres of the dicentric X chromosome (Xq10) leads to the formation of a pseudotricentric X chromosome with two copies of the short arm and four copies of the proximal region of the long arm (q11.1-q22.1).

сутствии двух нормальных хромосом X, одна из них инактивируется случайным образом. Ответственным за инактивацию хромосомы X является ген *XIST*, локализованный в районе q13 хромосомы X. Он экспрессируется специфично только на инактивированной хромосоме X. При локализации точки разрыва на aberrантной хромосоме X дистальнее Xq13 ген *XIST* остается интактным, что делает возможной инактивацию такой хромосомы [7]. Наличие пяти копий гена *XIST* на aberrантной псевдотрицентрической хромосоме X может способствовать ее избирательной инактивации.

Известно, что пациенты с изохромосомой X вследствие теломерного слияния длинных плеч в основном имеют нормальный рост и аменорею без фенотипических проявлений синдрома Тернера [8]. В других зарегистрированных случаях у пациентов с i(Xp) отмечались дисфункция яичников и очень высокий рост, что может быть ассоциировано с наличием трех копий гена *SHOX* [9, 10].

Ген *SHOX* (ген низкого роста, содержащий гомеобокс) экспрессируется в фибробластах костного мозга, глоточных дугах и остеогенных клетках и участвует в детерминации роста. Он расположен в псевдоаутосомной области (PAR1) половых хромосом (Xp22.3 и Yp11.3). Гены, расположенные в PAR1, представлены двумя активными копиями. *SHOX* является дозозависимым геном: гаплонедостаточность вызывает низкий рост, а триплочувствительность способствует высокому росту [11]. У нашего пациента выявлено 3 копии гена *SHOX*, при этом показатель роста находится в пределах 50–75 центилей. В данном случае одним из возможных объяснений отсутствия высокого роста при дупликации гена *SHOX* может быть инактивация части аномальной хромосомы X. Известно, что псевдоаутосомный район хромосомы X, в котором расположен ген *SHOX*, не подвергается избирательной инактивации [12]. Однако показано, что частичная делеция длинного плеча хромосомы X может приводить к изменению структуры хроматина, что индуцирует распространение инактивационного процесса и на те гены инактивированной хромосомы X, которые не подвергаются инактивации в интактной хромосоме X. Этот феномен известен как «усиление инактивации». Степень инактивации положительно коррелирует с размером делеции [13]. Инактивация может затрагивать также псевдоаутосомные районы [2]. Согласно этой гипотезе, должны иметь место гаплонедостаточность гена *SHOX* и, как следствие, низкий рост. Поскольку рост у нашего пациента соот-

ветствует возрастным показателям (50–75 центильный коридор), по-видимому, в данном случае имеет место позиционный эффект вследствие локализации дополнительной копии гена *SHOX* в инвертированном дуплицированном сегменте короткого плеча аномальной хромосомы X, что может приводить к однонаправленному «усилению инактивации» и, как следствие, нормальной экспрессии только двух копий гена *SHOX*.

Хромосомная область Xp11.22–p11.23, которая представлена у пациента тремя копиями, включает несколько генов, в том числе *SHROOM4* (300579), *KDM5C* (314690), *IQSEC2* (300522) и *HUWE1* (300697). Мутации и изменение количества копий этих генов ассоциированы с нарушением интеллектуального развития [14]. Расстройство аутистического спектра также часто встречается у пациентов с синдромом дупликации Xp11.22–p11.23 [15], при этом нет четкой корреляции между степенью интеллектуального развития и размером дупликации Xp11.23, а также паттерном инактивации хромосомы X. Даже у пациентов с дупликациями одинакового размера и идентичным характером инактивации когнитивные способности могут варьировать [16].

Судороги являются одним из проявлений синдрома дупликации Xp11.23. Аномалии ЭЭГ, которые были описаны у индивидуумов с этой дупликацией, включают фокальные спайки и волны, активируемые во время сна с частой генерализацией, непрерывные спайки и волны во время медленного сна, гипсаритмию и генерализованные аномалии спайков и волн [14].

Многие структурные перестройки хромосомы X ассоциированы с первичной аменореей вследствие дисфункции яичников. Различные гены, локализованные как в коротком (p11.2–p22.1), так и в длинном плече (q13–q21, q26–q27) хромосомы X, ответственны за нормальное функционирование яичников [17–19]. Делеция критического региона Xq23q28 может вызывать дисфункцию яичников [9].

Использование метода микроматричной сравнительной геномной гибридизации у пациентов с первичной недостаточностью яичников (ПНЯ) позволило выявить изменение количества копий ДНК как в коротком, так и в длинном плечах хромосомы X, которые могут быть ассоциированы с ПНЯ. [20, 21]. В нашем случае у пациента имеет место гаплонедостаточность по ряду генов вследствие протяженной делеции Xq22.1–q28 на дериватной хромосоме X, что может быть причиной дисфункции яичников, обуславливающей первичную аменорею.

**Заключение**

Псевдотрицентрическая хромосома X с дублированным коротким плечом, частичной тетрапликацией и делецией длинного плеча является уникальной структурной гоносомной перестройкой. В настоящее время описано всего 2 случая трицентрической хромосомы X в мозаичном варианте, диагностированных пренатально. Несмотря на наличие множественного протяженного хромосомного дисбаланса, локализованного на одной хромосоме, у пациента отмечается «мягкий» фенотип, что можно объяснить отсутствием клона 45,X и возможными особенностями инактивации перестроенной хромосомы X, обусловленными сложной архитектурой хромосомной перестройки. Комплексный подход к диагностике дериватной хромосомы позволил не только определить структуру дериватной хромосомы, но и установить генотип-фенотип взаимодействие у пациента с псевдотрицентрической хромосомой X.

**Литература**

- Li N., Zhao L., Li J., Ding Y., Shen Y., Huang X., Wang X., Wang J. Turner syndrome caused by rare complex structural abnormalities involving chromosome X. *Exp Ther Med.* 2017;14(3):2265-2270. doi: 10.3892/etm.2017.4756.
- Chadwick B.P. Characterization of chromatin at structurally abnormal inactive X chromosomes reveals potential evidence of a rare hybrid active and inactive isodicentric X chromosome. *Chromosome Res.* 2020;28(2):155-169. doi: 10.1007/s10577-019-09621-1.
- De la Chapelle A., Wennstrom J., Hortling H., Ockey C.H. Isochromosome-X in man. *I Hereditas* 1966; 54:260-276 doi:10.1111/j.1601-5223.1966.tb02021.x
- del Rey G., Jasper H., Bengolea S.V., Boywitt A., De Bellis R., Heinrich J.J. Trisomy of the short stature homeobox-containing gene (SHOX) due to duplication/deletion of the X chromosome: clinical implications on the stature. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):297-304. doi: 10.1159/000309418.
- Гинтер Е.К., Золотухина Т.В., Антоненко В.Г. Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней. Методическое пособие для врачей. М., 2009.
- Caine A., Mason G., Daly H.A., Ricketts S.M. An unusual trisomic X chromosome detected prenatally. *Prenat Diagn.* 1993;13(11):1061-5. doi: 10.1002/pd.1970131111.
- Therman E., Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet* 1990;85:175-183.
- Dalton P., Coppin B., James R., Skuse D., Jacobs P. Three patients with a 45,X/46,X,psu dic(Xp) karyotype. *J Med Genet.* 1998 Jun;35(6):519-24. doi: 10.1136/jmg.35.6.519.
- van der Kamp H.J., Kant S.G., Ruivenkamp C.A.L. et al. Pseudoisodicentric Xp Chromosome [46,X,psu idic(X)(q21.1)] and Its Effect on Growth and Pubertal Development. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:416-421 DOI: 10.1159/000357141
- Barnes I.C., Curtis D., Duncan S.L. A duplication/deficient X chromosome in a girl with mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet.* 1988;25(4):264-7. doi: 10.1136/jmg.25.4.264.

- Ramirez J.M., Rodríguez F.A., Echeverría M.I., Vargas A.L., Calderón A.E., Miatello R.M., Renna N.F. SHOX Duplication and Tall Stature in a Patient with Xq Deletion and Vascular Disease. *Case Rep Genet.* 2019;2019:2691820. doi: 10.1155/2019/2691820.
- Carrel L., Cottle A., Goglin K., and Willard H. A first generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:14440-14444.
- Geerkens C., Just W., Vogel W. Deletions of Xq and growth deficit – a review. *Am J Med Genet* 1994;50:105-113.
- Lintas C., Picinelli C., Piras I.S., Sacco R., Gabriele S., Verdecchia M., Persico A.M. Xp22.33p22.12 Duplication in a Patient with Intellectual Disability and Dysmorphic Facial Features. *Mol Syndromol.* 2016;6(5):236-41. doi: 10.1159/000443232.
- Chung B.H., Drmic I., Marshall C.R., Grafodatskaya D., Carter M., Fernandez B.A., Weksberg R., Roberts W., Scherer S.W. Phenotypic spectrum associated with duplication of Xp11.22-p11.23 includes Autism Spectrum Disorder. *Eur J Med Genet.* 2011;54(5):e516-20. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.05.008
- Edens A.C., Lyons M.J., Duron R.M., Dupont B.R., Holden K.R. Autism in two females with duplications involving Xp11.22-p11.23. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(5):463-6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03909.x.
- Zinn A.R., Tonk V.S., Chen Z. et al. Evidence for a turner syndrome locus or loci at Xp11.2- p22.1. *Am J Hum Genet* 1998;63:1757-1766.
- Krauss C., Turksoy R.N., Atkins L., et al: Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987;317:125-131.
- Powell C.M., Taggart R.T., Drumheller T.C., Wangsa D., Qian C., Nelson L.M., White B.J. Molecular and cytogenetic studies of an Xautosomal translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;52:19-26.
- Rossetti F., Rizzolio F., Pramparo T. et al. A susceptibility gene for premature ovarian failure (POF) maps to proximal Xq28. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 829-834. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201186>
- Kim M.K., Seok H.H., Kim Y.S., Chin M.U., Sung S.R., Lee W.S., Shim S.H., Yoon T.K. Molecular genetic and cytogenetic characterization of a partial Xp duplication and Xq deletion in a patient with premature ovarian failure. *Gene.* 2014;534(1):54-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.026.

**References**

- Li N., Zhao L., Li J., Ding Y., Shen Y., Huang X., Wang X., Wang J. Turner syndrome caused by rare complex structural abnormalities involving chromosome X. *Exp Ther Med.* 2017;14(3):2265-2270. doi: 10.3892/etm.2017.4756.
- Chadwick B.P. Characterization of chromatin at structurally abnormal inactive X chromosomes reveals potential evidence of a rare hybrid active and inactive isodicentric X chromosome. *Chromosome Res.* 2020;28(2):155-169. doi: 10.1007/s10577-019-09621-1.
- De la Chapelle A., Wennstrom J., Hortling H., Ockey C.H. Isochromosome-X in man. *I Hereditas* 1966; 54:260-276 doi:10.1111/j.1601-5223.1966.tb02021.x
- del Rey G., Jasper H., Bengolea S.V., Boywitt A., De Bellis R., Heinrich J.J. Trisomy of the short stature homeobox-containing gene (SHOX) due to duplication/deletion of the X chromosome: clinical implications on the stature. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):297-304. doi: 10.1159/000309418.
- Ginter E.K., Zolotukhina T.V., Antonenko V.G. Tsitogeneticheskiye metody diagnostiki khromosomnykh bolezney. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey [Cytogenetic methods for diagnosing chromosomal diseases. Methodical manual]. Moscow, 2009. (In Russ.)

6. Caine A., Mason G., Daly H.A., Ricketts S.M. An unusual trisomic X chromosome detected prenatally. *Prenat Diagn.* 1993;13(11):1061-5. doi: 10.1002/pd.1970131111.
7. Therman E., Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet* 1990;85:175–183.
8. Dalton P., Coppin B., James R., Skuse D., Jacobs P. Three patients with a 45,X/46,X,psu dic(Xp) karyotype. *J Med Genet.* 1998 Jun;35(6):519-24. doi: 10.1136/jmg.35.6.519.
9. van der Kamp H.J., Kant S.G., Ruivenkamp C.A.L. et al. Pseudodisodicentric Xp Chromosome [46,X,psu idic(X)(q21.1)] and Its Effect on Growth and Pubertal Development. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:416–421 DOI: 10.1159/000357141
10. Barnes I.C., Curtis D., Duncan S.L. A duplication/deficient X chromosome in a girl with mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet.* 1988;25(4):264-7. doi: 10.1136/jmg.25.4.264.
11. Ramirez J.M., Rodríguez F.A., Echeverría M.I., Vargas A.L., Calderón A.E., Miatello R.M., Renna N.F. SHOX Duplication and Tall Stature in a Patient with Xq Deletion and Vascular Disease. *Case Rep Genet.* 2019;2019:2691820. doi: 10.1155/2019/2691820.
12. Carrel L., Cottle A., Goglin K., and Willard H. A first generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:14440-14444.
13. Geerkens C., Just W., Vogel W. Deletions of Xq and growth deficit – a review. *Am J Med Genet* 1994;50:105–113.
14. Lintas C., Picinelli C., Piras I.S., Sacco R., Gabriele S., Verdecchia M., Persico A.M. Xp22.33p22.12 Duplication in a Patient with Intellectual Disability and Dysmorphic Facial Features. *Mol Syndromol.* 2016;6(5):236-41. doi: 10.1159/000443232.
15. Chung B.H., Drmic I., Marshall C.R., Grafodatskaya D., Carter M., Fernandez B.A., Weksberg R., Roberts W., Scherer S.W. Phenotypic spectrum associated with duplication of Xp11.22-p11.23 includes Autism Spectrum Disorder. *Eur J Med Genet.* 2011;54(5):e516-20. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.05.008
16. Edens A.C., Lyons M.J., Duron R.M., Dupont B.R., Holden K.R. Autism in two females with duplications involving Xp11.22-p11.23. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(5):463-6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03909.x.
17. Zinn A.R., Tonk V.S., Chen Z. et al. Evidence for a turner syndrome locus or loci at Xp11.2- p22.1. *Am J Hum Genet* 1998;63:1757–1766.
18. Krauss C., Turksoy R.N., Atkins L., et al: Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987;317:125–131.
19. Powell C.M., Taggart R.T., Drumheller T.C., Wangsa D., Qian C., Nelson L.M., White B.J. Molecular and cytogenetic studies of an X-autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;52:19–26.
20. Rossetti F., Rizzolio F., Pramparo T. et al. A susceptibility gene for premature ovarian failure (POF) maps to proximal Xq28. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 829–834. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201186>
21. Kim M.K., Seok H.H., Kim Y.S., Chin M.U., Sung S.R., Lee W.S., Shim S.H., Yoon T.K. Molecular genetic and cytogenetic characterization of a partial Xp duplication and Xq deletion in a patient with premature ovarian failure. *Gene.* 2014;534(1):54-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.026.