

# Молекулярное карiotипирование в практике пренатальной диагностики: опыт, проблемы, перспективы

Скрябин Н.А., Лопаткина М.Е., Корф М.П., Филиппова М.О., Сеитова Г.Н., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики,  
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»  
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

В последнее время происходит активное внедрение высокорезающих методов диагностики для выявления хромосомных аномалий у человека. Так, использование микрочиповой диагностики (aCGH) позволяет выявлять хромосомные аномалии у 6 % плодов с нормальным карiotипом, определённым стандартными цитогенетическими методами. При этом для пренатальной диагностики aCGH используется в значительно меньших объемах. В первую очередь это обусловлено получением большого объема информации и сложностями её интерпретации. В настоящей работе приводятся результаты использования aCGH для пренатальной диагностики в НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Исследованы 44 образца плодного материала методом aCGH. В 20 случаях (45 %) идентифицирован геномный дисбаланс, сбалансированный карiotип был выявлен в 21 образце (48 %). В трех случаях (7 %) результат не был получен вследствие недостаточного количества или низкого качества биологического материала. Среди 20 случаев с хромосомными аномалиями было 4 образца с анеуплоидиями и 16 образцов с вариациями числа копий ДНК (CNV), из них 13 делеций и 10 дупликаций. Все CNV, выявленные в результате исследования, не представлены или представлены единичными случаями в базе данных DGV. По клинической значимости выявленные CNV распределились следующим образом: 5 аномалий с неясной клинической значимостью, 5 вероятно патогенных и 11 патогенных. Патогенные CNV были представлены 7 делециями и 4 дупликациями, идентифицированными в 10 образцах. Кроме «целевых» патогенных CNV, выявляются и так называемые случайные патогенетически значимые CNV. Случайные находки характерны для всех широкогогеномных и полногеномных исследований и вызывают сложности при медико-генетическом консультировании, связанные с информированием пациентов и возможным прерыванием беременности. В настоящем исследовании было выявлено по пять CNV (24 %), относящихся к группам случайных патогенных и с неясной клинической значимостью. Результаты настоящей работы свидетельствуют о необходимости использования современных молекулярно-цитогенетических методов для пренатальной диагностики хромосомных аномалий. При этом необходимо учитывать возникновение новых методических и этических вопросов, которые наиболее остро стоят при использовании этих методов в пренатальной диагностике.

**Ключевые слова:** Пренатальная диагностика, анеуплоидии, CNV, сравнительная геномная гибридизация на микрочипах

**Для цитирования:** Скрябин Н.А., Лопаткина М.Е., Корф М.П., Филиппова М.О., Сеитова Г.Н., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н. Молекулярное карiotипирование в практике пренатальной диагностики: опыт, проблемы, перспективы. *Медицинская генетика* 2019; 18(3): 55-61.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.03.55-61

**Автор для корреспонденции:** Скрябин Николай Алексеевич; **e-mail:** nikolay.skryabin@medgenetics.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 18.02.2019

## ***Molecular karyotyping in the practice of prenatal diagnosis: experience, problems and prospects***

***Skryabin N.A., Lopatkina M.E., Korf M.P., Filippova M.O., Seitova G.N., Lebedev I.N.***

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science  
Naberejnaya Ushaiki st., 10, Tomsk 634050, Russia

Recently, there has been an active introduction of high-resolution diagnostic methods for detecting chromosomal abnormalities in humans. Thus, the use of microarray diagnostics allows detecting 6% more chromosomal abnormalities in fetuses with a normal karyotype based on the results of standard cytogenetic methods. At the same time, as part of the prenatal diagnosis, aCGH is used in much smaller amounts. This is primarily due to the receipt of a large amount of information and difficulties with its interpretation. This paper presents the results of using the aCGH method in prenatal diagnosis at the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk National Research Medical Center. In the framework of prenatal diagnosis, 44 samples of fetal material were examined using

<sup>\*</sup>Статья подготовлена по материалам доклада на научно-практической конференции «Новые аспекты пренатальной и преимплантационной генетической диагностики» (22 октября 2018 г., г. Томск).

the aCGH method. Prenatal diagnosis using microarray in 20 cases (45%) allowed to identify chromosomal abnormalities, a balanced karyotype was detected in 21 samples (48%). In three cases (7%) the result was not obtained due to insufficient quantity or low quality of the biological material. Among the 20 cases with chromosomal abnormalities, 4 samples with aneuploidy and 16 samples with CNV. In 16 samples of fetal material without aneuploidy, 13 deletions and 10 duplications were identified. All the adjustments included in this list are not represented or represented by isolated cases in the Database of Genomic Variants. When analyzing the clinical significance of the CNV, were identified 11 pathogenic, 5 probably pathogenic and 5 CNV with uncertain significance. Pathogenic rearrangements were represented by 7 deletions and 4 duplications identified in 10 samples. In addition to the "Primary Finding" of pathogenic CNVs, so-called "Incidental Finding" of pathogenetically significant rearrangements are also detected. The identification of "Incidental Finding" is characteristic of all genome-wide studies and leads to the emergence of ethical issues related to informing patients and the possible termination of pregnancy. In the present study, five "Incidental Finding" pathogenic CNVs and five rearrangements with uncertain significance were identified. The results of this work indicate the need to use modern molecular cytogenetic methods for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. It is necessary to take into account the emergence of new methodological and ethical issues that are most acute when using these methods in prenatal diagnosis.

**Key words.** Prenatal diagnosis, aneuploidy, CNV, array comparative genomic hybridization

**For citation:** Skryabin N.A., Lopatkina M.E., Korf M.P., Filippova M.O., Seitova G.N., Lebedev I.N. Molecular karyotyping in the practice of prenatal diagnosis: experience, problems and prospects. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2019; 18(3): 55-61 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.03. 55-61

**Corresponding author:** Skryabin Nikolay; **e-mail:** skryabin@medgenetics.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 18.02.2019

## Актуальность

В последнее время происходит активное внедрение высокоразрешающих методов диагностики для выявления хромосомных аномалий у человека. Одним из таких методов является сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (array Comparative Genomic Hybridization, aCGH). Данный подход позволяет в одной реакции идентифицировать все несбалансированные хромосомные аномалии, в том числе такие структурные перестройки, как вариации числа копий ДНК (Copy Number Variation, CNV). В основном данный метод используется для поиска хромосомных нарушений в постнатальном периоде при наличии клинических показаний. Для пренатальной диагностики aCGH используется в значительно меньших объемах не только в России, но и в мировой практике. В первую очередь это обусловлено получением большого объема информации и сложностями её интерпретации. В особенности это касается идентификации так называемых случайных или нецелевых CNV и CNV с неясной клинической значимостью.

Тем не менее назрела необходимость более широкого внедрения данной технологии. Показано, что использование aCGH позволяет выявлять аномалии, ассоциированные с клинической картиной, у 6% плодов с нормальным кариотипом, выявленным стандартными цитогенетическими методами [1]. Отбор для моле-

кулярного кариотипирования пациентов с аномалиями по результатам ультразвуковой диагностики может привести к увеличению данного показателя до 11,3% [2]. В настоящей работе приводятся результаты использования aCGH для пренатальной диагностики в НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

## Методы

Исследованы 44 образца плодного материала. Материал был представлен ворсинами хориона (n=13), плаценты (n=2), амниотической жидкостью (n=5) и пуповинной кровью (n=24). В 34 случаях (77%) направляемым диагнозом являлись врожденные пороки развития (ВПР), выявленные при ультразвуковом исследовании плода (УЗИ). Пяти пациенткам (12%) инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) проводилась из-за наличия ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода, таких как расширение воротникового пространства и гипоплазия костей носа в сочетании с другими пограничными изменениями. В 3 случаях материал, полученный при ИПД, направлялся с целью уточнения кариотипа плода после стандартного кариотипирования. Еще один образец поступил для исключения хромосомной аномалии в связи с отягощенным семейным анамнезом – врожденными пороками у нескольких членов семьи, в том числе и у отца.

Было проведено предварительное кариотипирование большинства образцов стандартным методом с дифференциальной окраской хромосом. Для молекулярно-цитогенетической идентификации хромосомных аномалий был использован метод aCGH. Использованные в настоящей работе микрочипы SurePrint G3 Human CGH 8×60K (Agilent Technologies, США) имеют среднюю разрешающую способность в 82 т.п.н., которая варьирует в зависимости от конкретного региона генома. Анализ проводился согласно рекомендациям фирмы-производителя. Биоинформационная обработка и визуализация полученных данных осуществлялись с использованием программы CytoGenomics v3.0.2.11 (Agilent Technologies, США). Оценка клинической значимости выявленных CNV проводилась с использованием базы данных геномных вариантов (Database of Genomic Variants, DGV), в которой накапливаются данные по CNV, выявляемым у здоровых индивидов. Представленность в этой базе данных свидетельствует в пользу доброкачественности CNV. Также использовались базы данных геномных вариантов и фенотипов человека (Database of Genomic Variants and Phenotype in Humans using Ensembl Resources DECIPHER), онлайн версии каталога наследственных болезней «Менделевское наследование у человека» и публикации в научных журналах.

### Результаты и обсуждение

Пренатальная диагностика с использованием микрочипов в 20 случаях (45%) позволила идентифицировать геномный дисбаланс, сбалансированный кариотип был выявлен в 21 образце (48%). В трех случаях (7%) результат не был получен вследствие недостаточного количества или низкого качества биологического материала. Среди 20 случаев с хромосомными аномалиями было 4 образца с анеуплоидиями и 16 образцов с CNV (рис. 1). Во всех образцах с анеуплоидиями не было выявлено дополнительных CNV, которые потенциально могли быть связаны с развитием ВПР.

В одном случае из-за позднего обращения пациентки кордоцентез был проведен на 21 неделе. В результате aCGH без предварительного кариотипирования была выявлена трисомия хромосомы 18. У трех пациенток ИПД была проведена на относительно ранних сроках беременности (12–16 недель внутриутробного развития). В одном из случаев материал был направлен на подтверждение хромосомной патологии после стандартного цитогенетического анализа с кариотипом 47,XY,+mar, в результате которого идентифицирована трисомия хромосомы 21. Во втором случае идентифицированной трисомии хромосомы 21 материал был на-

правлен одновременно на стандартное кариотипирование и молекулярно-цитогенетическое исследование, в результате анеуплоидия была выявлена практически одновременно двумя методами. Еще один образец был предварительно проанализирован с использованием методов стандартной цитогенетики, в результате был выявлен нормальный кариотип. Последующий анализ методом aCGH выявил мозаичный вариант синдрома Клайнфельтера – mos 47,XXY/46,XX. При анализе с методом aCGH отклонение профиля соотношения флуоресцентных красителей было характерно для мозаичного кариотипа. Значение log<sub>2</sub> Ratio для хромосомы X составило 0,38, тогда как при соотношении одной хромосомы X в контрольной ДНК и двух в опытной, это значение составляет около 0,8. Необходимо отметить, что в качестве исследуемого материала использовались ворсины хориона. Показано, что хромосомный мозаицизм наблюдается в 2% образцов ворсин хориона, при этом всего в 13% таких случаев наблюдается истинный эмбриональный мозаицизм [3, 4].

В 16 образцах плодного материала без анеуплоидий было выявлено 13 делеций и 10 дупликаций. Все выявленные CNV не представлены или представлены единичными случаями в базе данных DGV. В одном случае была выявлена частичная моносомия короткого плеча хромосомы X и частичная трисомия короткого и длинного плеч хромосомы X. Данные перестройки были обусловлены несбалансированной транслокацией 46,X,der(X),t(X;X),(p22.32;p22.32), которая также была идентифицирована путём стандартного кариотипирования. За исключением этого образца, все аномалии были представлены CNV (таблица). Размер выявленных CNV варьировал от 10 т.п.н. до 7,8 млн п.н., все они имели в составе гены – от 1 до 20 на регион с CNV.

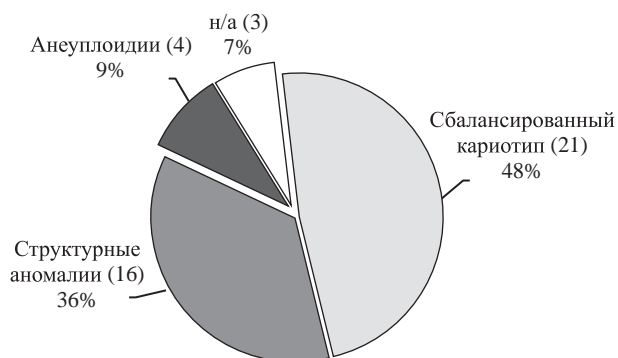


Рис. 1. Результаты молекулярно-цитогенетического анализа.

Список выявленных CNV

№	Возраст	Молекулярный кариотип	Аномалия	Размер, т.п.н.*	Гены	Клиническая значимость	OMIM***
1	24	arr[hg18] 14q11.2(21393719_22354007)×1	делеция 14q11.2	960	<i>DADI, OXAIL1, SLC7A7, AVHD4</i>	патогенная	222700
2	32	arr[hg18] 16q13(55527736_55588135)×3	дупликация 16q13	60	<i>HERPUDI1, CETP, NLRCS</i>	вероятно патогенная	143470
3	29	arr[hg18] 1q44(244388070_244584985)×1,1 6p12.2(21507188_21647386)×1	делеция 1q44 делеция 6p12.2	197 140	<i>SMYD3</i> <i>IGSF6, OTOA, METTL9</i>	н.к.з.** патогенная	607039
4	31	arr[hg18] 20p12.1(6717170_14530460)×1	делеция 20p12.3-р12.1	7813	<i>HAO1, PLCB4, SNAP25, MKKS, JAG1, SPTLC3, TASP1, C20orf7, MACROD2, FLRT3, TMX4, PLCB1, C20orf103, PAK7, ANKRD5, C20orf94, BTBD3, ISMI, ESF1, SELIL2</i>	патогенная	187500 118450 613722 614669 236700 605231 615271
5	37	arr[hg18] 3q25.1(152851538_153025258)×1	делеция 3q25.1	174	<i>AADAC, IL2, LOC201651, AADAC</i>	н.к.з.**	
6	27	arr[hg18] 5p13.1(38471010_38848314)×3	дупликация 5p13.2-р13.1	377	<i>LIFR, EGFLAM</i>	патогенная	601559
7	30	arr[hg18] 7q34q35(142591458_143289185)×3,14q22.3(54549951_55154503)×1,15q25.3(83672150_84030822)×3	дупликация 7q34-q35	698	<i>CASP2, CLCN1, ZYX, EPHA1, TAS2R39, TAS2R40, GSTK1, TMEEM139, FAM131B, LOC285965, TAS2R60, TAS2R41, LOC441294, FAM115C, CTAGE6P, LOC154761, FAM1154, OR2F2, OR2F1</i>	патогенная	160800 255700
8	36	arr[hg18] 17q12(30711469_30762580)×1	делеция 14q22.3 дупликация 15q25.3 делеция 17q12	605 359 51	<i>SOC54, LGALS3, FBXO34, KTN1, WDHD1, MAPK11P1L, DLGAP5, ATG14, TBPL2, C14orf33</i> <i>AKAP13</i> <i>SLFN11, SLFN12</i>	н.к.з.** вероятно патогенная н.к.з.**	
9	33	arr[hg18] 3q29(193919739_194041177)×3,7q34(141687978_142187156)×1	дупликация 3q29 делеция 7q34	121 499	<i>FGF12, C3orf59</i> <i>PRSSI, PRSS2, MTRNR2L6, TRY6</i>	патогенная вероятно патогенная	617166 167800
10	24	arr[hg19] 10q21.3(68290259_68443894)×1	делеция 10q21.3	154	<i>CTNNA3</i>	патогенная	615616
11	34	arr[hg19] 14q22.2(54417617_54427486)×3,17p12(14111772_15442066)×1	дупликация 14q22.2 делеция 17p12	10 1330	<i>BMP4</i> <i>COX10, HS3ST3B1, PMP22, TEK13, CDRT15, MGC12916, CDRT7, CDRT4, FAM18B2-CDRT4, FAM18B2</i>	патогенная патогенная	607932 600625
12	27	arr[hg19] 17q21.31(41521548_42020245)×1	делеция 17q21.31	499	<i>DHX8, ETV4, MEOX1, SOST, DUSP3, MPP3, MPP2, PPY, MIR2117, C17orf105, CD300LG, C17orf88</i>	патогенная	162500 122860 269500 239100 214300
13	27	arr[hg19] 1q25.1(175448847_175743250)×3,7q31.1(111092431_111194656)×1	дупликация 1q25.1 делеция 7q31.1	294 102	<i>TNR</i> <i>IMMP2L</i>	н.к.з.** патогенная	137580
14	34	arr[hg18] 10q25.3(115338993_115726952)×3	дупликация 10q25.3	388	<i>HABP2, NRAP, CASP7, DCLRE1A, C10orf81, NHLRC2</i>	вероятно патогенная	
15	29	arr[hg18] 11q25(130772681_132678521)×3	дупликация 11q25	1906	<i>NTM, OPCML</i>	вероятно патогенная	167000

**Примечание:** Молекулярные кариотипы приведены в соответствии с Международной системой цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2016) [5]. \*т.п.н. — тысяча пар нуклеотидов; \*\*н.к.з. — неясная клиническая значимость; \*\*\*OMIM — номера нозологий в базе данных, связанные с генами, представленными в CNV.

Был проведен анализ клинической значимости выявленных CNV. Из исследования исключены доброкачественные CNV, представленные в базе данных DGV. Все остальные CNV по клинической значимости разделены на три группы: патогенные, вероятно патогенные, с неясной клинической значимостью. При отнесении дубликации или делеции к патогенным вариантам учитывалось наличие в составе CNV «синдромальных» хромосомных регионов или генов, связанных с развитием тяжелой патологии (пороки развития, умственная отсталость, аутизм). При наличии в составе генов, ассоциированных с многофакторной патологией (онкологические заболевания, диабет) или с другими заболеваниями, не проявляющимися в перинатальном периоде, аномалия относилась к группе вероятно патогенных CNV. CNV, содержащие гены, не ассоциированные с известными патологическими состояниями, относились к группе с неясной клинической значимостью.

При анализе клинической значимости выявленных CNV было идентифицировано 5 аномалий с неясной клинической значимостью, 5 вероятно патогенных и 11 патогенных. Патогенные CNV были представлены 7 делециями и 4 дубликациями, идентифицированными в 10 образцах. В одном случае были выявлены две патогенные CNV: дубликация 14q22.2 (синдромальная микроофтальмия, расщелина губы и неба) и делеция 17p12 (наследственная нейропатия с подверженностью параличу от сдавления). В настоящем исследовании патогенные CNV были выявлены в 25% случаев (11 из 44), что значительно выше ранее представленных данных. В обзорной статье Callaway с соавт. показано, что частота выявления патогенных CNV при пренатальной диагностике плодов с нормальным кариотипом, составляет около 6,5%. При этом в группе с ультразвуковыми маркерами патологии данный показатель достигает 13% и в среднем составляет около 10% [1]. Более высокая частота выявления патогенных CNV в нашем исследовании скорее всего обусловлена более жесткими требованиями к направительному диагнозу – большинство случаев были с ВПР, диагностированными при УЗИ плода (77%).

В двух случаях с вероятно патогенными CNV дополнительно были идентифицированы патогенные CNV. В одном случае (№ 7) были идентифицированы дубликация 15q25.3, с геном *AKAP13*, ассоциированным с раком молочной железы, и дубликация 7q34-q35, содержащая ген *CLCN1*, мутации которого приводят к развитию наследственной миотонии. В другом случае (№ 9) выявлены делеция 7q34, с геном *PRSSI*, ассоциированным с наследственным панкреатитом, и дубликация 3q29, включающая ген *FGF12*, мутации в кото-

ром приводят к возникновению младенческой эпилептической энцефалопатии. В трех случаях вероятно патогенные CNV встречались изолированно (случаи 2, 14 и 15; гиперальфапопротеинемия, сахарный диабет 1 типа, рак яичника, соответственно). Из пяти CNV с неясной клинической значимостью в трех случаях также были идентифицированы патогенетически значимые аномалии. В двух случаях были найдены только по одному CNV с неясной клинической значимостью (случаи 5 и 8). При использовании aCGH после предварительного выявления патологических состояний другими лабораторными и/или инструментальными методами, консультирование не отличается от такового без данного исследования. В случае использования микрочипов в качестве скринингового метода, возникает ряд проблем, в основном связанных с наличием нецелевых мутаций.

Группа патогенетически значимых CNV наиболее простая с точки зрения интерпретации и дальнейшего консультирования. В случае выявления патогенных CNV, которые связаны с известными аномалиями и с высокой вероятностью приведут к развитию патологического фенотипа, и врачи, и родители склонны к прерыванию беременности. При этом данная группа CNV может быть подразделена на аномалии, реализуемые в перинатальном периоде, и аномалии с поздней манифестацией. Патологические состояния, реализуемые в перинатальном периоде, например CNV, ассоциированные с ВПР, являются целевыми для пренатальной диагностики методом aCGH. Для выявления именно таких аномалий и проводится молекулярное кариотипирование, и оно в данном случае является подтверждением результатов других тестов (ультразвуковых и биохимических).

Кроме целевых аномалий, выявляются и так называемые случайные патогенетически значимые аномалии. Зачастую они имеют позднюю манифестацию или не относятся к патологии перинатального периода. В настоящей работе к такому типу CNV можно отнести делецию 7q31.1 (синдром Туретта, аутизм), дубликацию 7q34-q35 (наследственная миотония), делецию 16p12.2 (наследственная глухота), делецию 10q21.3 (наследственная аритмогенная дисплазия правого желудочка) и делецию 17p12 (наследственная нейропатия с подверженностью параличу от сдавления). Случайные находки характерны для всех широкогогеномных и полногеномных исследований, в том числе для aCGH, SNP-микрочипов и исследований методами массового параллельного секвенирования, и приводит к возникновению сложностей при медико-генетическом консультировании, связанных с информированием пациентов и возможным прерыванием беремен-

ности. Информирование пациентов о таких находках может привести к нарастанию тревоги родителей, в некоторых случаях беспочвенному.

Не лучше обстоят дела с CNV, относящимися к вероятно патогенными и группе с неясной клинической значимостью. Реализация патологического фенотипа у этих детей впоследствии не очевидна и не связана с перинатальным периодом онтогенеза. При CNV с неясной клинической значимостью есть вероятность того, что это могут быть патогенные аномалии, по которым в настоящее время нет данных. В настоящее время идет накопление знаний по данному вопросу. Проведение популяционных, эпидемиологических и функциональных исследований позволит в дальнейшем отнести CNV из данной группы к патогенным или доброкачественным.

Многие профессиональные сообщества рекомендуют воздержаться от информирования пациентов о случайных патогенетически значимых мутациях, не говоря о вероятно патогенных аномалиях. Например в рекомендациях Американского колледжа медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) приведен список аномалий, о которых необходимо информировать пациентов, в остальных случаях вопрос об информировании неоднозначен и требует отдельного рассмотрения каждого конкретного случая [6]. Европейское общество генетики человека также выпустило рекомендации по интерпретации геномных данных, авторы которого настаивают на изучении (или выдаче результатов) только тех участков генома, которые связаны с клинической причиной проведения теста [7].

В России к показаниям для прерывания беременности, связанным с патологией плода, относятся ВПР, хромосомные аномалии, врожденные синдромы и аномалии плода с неблагоприятным прогнозом для жизни плода, установленные методами пренатальной диагностики (УЗИ, кариотипирование плода, молекулярная диагностика) (приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. N 1661н). Семья должна быть информирована о наличии или отсутствии патологии у плода, решение о прерывании беременности принимает семья; консультирование не директивное. Консилиум врачей по каждому спорному случаю может дать свои рекомендации. Врач-генетик должен дать разъяснение, что идентификация хромосомной аномалии, которая не несет угрозу жизни плода, не является медицинским показанием для прерывания беременности, что в целом соответствует рекомендациям международных профессиональных обществ. К таким аномалиям можно отнести нецелевые патогенные и вероятно патоген-

ные CNV, выявляемые без предварительных лабораторных и инструментальных исследований.

Однако не информирование пациентов также не является однозначным выходом из данной ситуации. Не раскрытие полных результатов исследования может быть истолковано как сокрытие информации, которую ищут родители. Кроме того, все выявляемые хромосомные аномалии у плода могут быть унаследованными от родителей и при получении информации о болезни с поздней манифестацией могут быть приняты меры для её профилактики и/или своевременной терапии у родителей или других членов семьи. Среди заболеваний, выявленных в настоящем исследовании, к таким могут быть отнесены наследственная миотония, наследственная аритмогенная дисплазия правого желудочка и наследственная нейропатия. Возможно поэтапное информирование пациентов – при пренатальной диагностике информировать только о целевых и наиболее тяжелых случайных патогенных CNV. Более полное медико-генетическое консультирование семьи по поводу болезней с поздней манифестацией и вероятно патогенных CNV можно провести после рождения ребенка [8].

Результаты настоящей работы свидетельствуют о необходимости использования современных молекулярно-цитогенетических методов для пренатальной диагностики хромосомных аномалий. При этом при использовании высокоразрешающего метода возникают новые сложности, связанные с выявлением случайных аномалий и CNV с неясной клинической значимостью. В настоящем исследовании было выявлено по пять CNV (24 %), относящихся к группе случайных патогенных и к группе с неясной клинической значимостью. Получение большого объема информации при использовании геномных подходов ставит новые методические и этические вопросы, которые наиболее остро стоят при использовании этих методов в пренатальной диагностике. В связи с этим необходима разработка методических рекомендаций, которые станут основой для интерпретации результатов высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий.

### Список литературы

1. Callaway J.L., Shaffer L.G., Chitty L.S., et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn.* 2013; 33(12): 1119-23. doi: 10.1002/pd.4209.
2. Rooryck C., Toutain J., Cailley D., et al. Prenatal diagnosis using array-CGH: a French experience. *Eur J Med Genet.* 2013; 56(7): 341-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.02.003.
3. Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Тканеспецифичный плацентарный мозаицизм по аутосомным трисомиям у спонтанных абор-

- тусов человека: механизмы формирования и фенотипические эффекты. *Генетика* 2001; 37(11): 1459-1474.
4. Malvestiti F., Agrati C., Grimi B., et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2015; 35(11): 1117-1127. doi: 10.1002/pd.4656.
  5. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (Eds): ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger; 2013.
  6. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W., et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013; 15(7): 565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73.
  7. van El C.G., Cornel M.C., Borry P., et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(6): 580-4. doi: 10.1038/ejhg.2013.46.
  8. Wellesley D.G., Lucassen A. Prenatal diagnosis of chromosomal imbalances. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99(4): F338-41.
  2. Rooryck C., Toutain J., Cailley D., et al. Prenatal diagnosis using array-CGH: a French experience. *Eur J Med Genet.* 2013; 56(7): 341-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.02.003.
  3. Lebedev I.N., Nazarenko S.A. Tissue-specific placental mosaicism on autosomal trisomy in spontaneous human abortions: formation mechanisms and phenotypic effects. *Genetika [Genetics]* 2001; 37(11): 1459-1474. (In Rus.).
  4. Malvestiti F., Agrati C., Grimi B., et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2015; 35(11): 1117-1127. doi: 10.1002/pd.4656.
  5. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (Eds): ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger; 2013.
  6. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W., et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013; 15(7): 565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73.
  7. van El C.G., Cornel M.C., Borry P., et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(6): 580-4. doi: 10.1038/ejhg.2013.46.
  8. Wellesley D.G., Lucassen A. Prenatal diagnosis of chromosomal imbalances. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99(4): F338-41.

### Referenses

1. Callaway J.L., Shaffer L.G., Chitty L.S., et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn.* 2013; 33(12): 1119-23. doi: 10.1002/pd.4209.