

па имеют повышенный уровень гомоцистеина, пока они не начинают принимать высокие дозы фолата. Но так как нутриенты являются донорами метильных групп, а микронутриенты кофакторами энзимов, задействованных в фолат-зависимом метаболизме одноуглеродных соединений (рис. 3), не только генетический полиморфизм, но и недостаток любого из этих веществ может повлиять на работу генов и функциональное состояние организма в целом. При этом, уровень нутриентов, как было показано выше, также определяется генетическими факторами.

Таким образом, приведённые в настоящем обзоре данные указывают на то, что для понимания причин распространения болезней многофакторной природы в современных популяциях важным представляется исходить из следующих посылов. Во-первых, генетическое разнообразие популяций и этнических групп формировалось вследствие длительных эволюционных преобразований, в результате которых происходила их адаптация к конкретным условиям среды обитания. Во-вторых, среди факторов среды, к наиболее стремительно меняющимся в современном обществе следует отнести характер питания; соответственно, меняется обеспеченность организма жизненно необходимыми нутриентами. В-третьих, недостаток (как и избыток) некоторых нутриентов может выступать в качестве причины развития многих заболеваний неинфекционной природы. В-четвёртых, как потребности в уровне нутриентов, так и их эффекты на функционирование генома могут отличаться у индивидов в зависимости от генетического статуса. Понимание значимости микронутриентов в развитии сложного наследуемых состояний уже сейчас привело к разработке профилактических и лечебных программ для различных заболеваний многофакторной природы (болезни сердечно-сосудистой системы, дефект нервной трубки, онкопатология и др.) [3–5, 7, 10, 11, 31]. Но такие программы будут ещё более эффективны, если рекомендуемые профилактические и лечебные программы на основе коррекции уровня потребления нутриентов будут учитывать генетический статус каждого конкретного индивида.

Список литературы

1. 10 ведущих причин смерти в мире // Информационный бюллетень. — №310, Май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (дата обращения — февраль 2015 г.)
2. Всемирная организация здравоохранения. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний / Доклад Совместного консультативного совещания ВОЗ/ФАО. Женева, 2003, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916_rus.pdf?ua=1&ua=1 (дата обращения — февраль 2015 г.)
3. Всемирная организация здравоохранения. Рацион, питание и предупреждение хронических заболеваний / Доклад исследовательской группы ВОЗ. 1993 г. — 208 с.
4. Гаппаров М.М., Мойсёнок Ф.Г. Биохимические основы нутрициологии // Питание и обмен веществ. Сб. научн. статей. — Вып. 3. Минск: «Белорусская наука», 2008. — С. 5—19.

5. Гольцов В.Р., Багненко С.Ф., Луфт В.М. и др. Нутриционная поддержка в лечении острого деструктивного панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2009. — Т. 14, №1. — С. 18—22.
6. Громова О.А. Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. // *Архив внутренней медицины*. — 2014. — №2(16). — С. 5—10.
7. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах // *Фраматека*. — 2013. — №6. — С. 116—129.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.П. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. — 2010. — Т. 8, №8. — С. 20—27.
9. Калабеков И.Г. Российские реформы в цифрах и фактах. <http://refru.ru> (дата обращения — февраль 2015 г.)
10. Луфт В.М. Клиническая трофология: становление и перспективы развития / Питание и обмен веществ. Сб. научн. статей. — Вып. 3. Минск: «Белорусская наука», 2008. — С. 197—174.
11. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // *Лечащий врач*. — 2009. — №6. — С. 61—66.
12. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. — 2011. — Т. 47, №12. — С. 1573—1585.
13. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // *Рус. Мед. журнал*. — 2008. — Т. 16, №21. — С. 1439—1444.
14. Berna G., Oliveras-Lopez M.J., Jurado-Ruiz E. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis // *Nutrients*. — 2014. — Vol. 6(11). — P. 5338—5369.
15. Christensen B.C., Houseman E.A., Marsit C.J. et al. Aging and Environmental Exposures Alter Tissue-Specific DNA Methylation Dependent upon CpG Island Context // *PLoS Genetics*. — 2009. — Vol. 5. — Is. 8. — e1000602.
16. Chu A.Y., Workalemahu T., Paynter N.P. et al. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake // *Hum. Mol. Genet.* — 2013. — Vol. 22, №9. — P. 1895—1902.
17. de Luis D.A., Aller R., Izaola O. et al. Genetic variation in the beta 3-adrenoreceptor gene (Trp64Arg polymorphism) and its influence on anthropometric parameters and insulin resistance under a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diet // *Ann. Nutr. Metab.* — 2013. — Vol. 62(4). — P. 303—309.
18. Elliott R., Ong T.J. Nutritional genomics // *Br. Med. J.* — 2002. — Vol. 324. — P. 1438—1442.
19. Feinberg A.P. Genome-scale approaches to the epigenetics of common human disease // *Virchows Arch.* — 2010. — Vol. 456. — P. 13—21.
20. Fenech M., El-Sohemy A., Cahill L. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. — 2011. — Vol. 4(2). — P. 69—89.
21. Frazier-Wood A.C. Dietary Patterns, Genes, and Health: Challenges and Obstacles to be Overcome // *Curr. Nutr. Rep.* — 2015. — Vol. 4. — P. 82—87.
22. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al. Human adaptation to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency // *PNAS*. — 2010. — Vol. 107. — Suppl. 2. — P. 8924—8930.
23. Hancock A.M., Witonsky D.B., Gordon A.S. et al. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders // *PLoS Genet.* — 2008. — Vol. 4. — e32.
24. Hindorff L.A., MacArthur J., Morales J. et al. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. Available at: www.ge-

nome.gov/ gwastudies. Accessed (дата обращения — февраль 2015 г.).

25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>. (дата обращения — февраль 2015 г.)

26. Kaput J., Rodriguez R.L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era // *Physiol. Genomics*. — 2004. — Vol. 16. — P. 166—177.

27. Kohlmeier M., da Costa K.A., Fisher L.M., Zeisel S.H. Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in human // *PNAS*. — 2005. — Vol. 102. — P. 16025—16030.

28. Lourenco B.H., Qi L., Willett W.C. et al. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63(2). — P. 808—814.

29. Lucock M.D., Martin C.E., Yates Z.R., Veysey M. Diet and Our Genetic Legacy in the Recent Anthropocene: A Darwinian Perspective to Nutritional Health // *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 68—83.

30. Major J.M., Yu K., Chung Ch.C. Genome-Wide Association Study Identifies Three Common Variants Associated with Serologic Response to Vitamin E in Men // *J. Nutr.* — 2012. — Vol. 142. — P. 866—871.

31. McKay J.A., Mathers J.C. Diet induced epigenetic changes and their implication for health // *Acta Physiol.* — 2011. — Vol. 202. — P. 103—118.

32. Meyer T.E., Verwoert G.C., Hwang S.J. et al. Genetic Factors for Osteoporosis Consortium; Meta Analysis of Glucose and Insulin Related Traits Consortium. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels // *PLoS Genet.* — 2010. — Vol. 6(8). — pii: e1001045.

33. Nuno N.B., Heuberger R. Nutrigenetic associations with cardiovascular disease // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2014. — Vol. 15(3). — P. 217—225.

34. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (дата обращения — февраль 2015 г.).

35. Ortega-Azorin C., Sorli J.V., Asensio E.M. et al. Association of the FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphism with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low // *Cardiovas. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 137. (<http://www.cardiab.com/content/11/1/137>).

36. Perez-Martinez P., Lopez-Miranda J., Cruz-Teno C. et al. Adiponectin Gene Variants Are Associated with Insulin Sensitivity in Response to Dietary Fat Consumption in Caucasian Men // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138. — P. 1609—1614.

37. Perry G.H., Dominy N.J., Claw K.G. et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39, №10. — P. 1256—1260.

38. Raj S.M., Pagani L., Romero I.G. et al. A general linear model-based approach for inferring selection to climate // *BMC Genetics*. — 2013. — Vol. 14. — P. 87. <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/14/87/>.

39. Relton C.L., Smith G.D. Epigenetic Epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment // *PLoS Medicine*. — 2010. — Vol. 7, №10. — e1000356.

40. Smith C.E., Tucker K.L., Yiannakouris N. Perilipin Polymorphism Interacts with Dietary Carbohydrates to Modulate Anthropometric Traits in Hispanics of Caribbean Origin // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138. — P. 1852—1858.

41. Speakman J.R. Evolutionary Perspectives on the Obesity Epidemic: Adaptive, Maladaptive, and Neutral Viewpoints // *Annu. Rev. Nutr.* — 2013. — Vol. 33. — P. 289—317.

42. Stemburgo T., Azevedo M.J., Gross J.L. et al. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with 2 diabetes // *J. Nutrigenet. Nutrigenom.* — 2013. — Vol. 6(2). — P. 97—106.

43. Tanaka T., Ngwa J.S., van Rooij F.J. et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 97(6). — P. 1395—1402.

44. Thompson E.E., Kuttub-Boulos H., Witonsky D. et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75, №6. — P. 1059—1069.

45. Young J.H., Chang Y.P., Kim J.D. et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion // *PLoS Genet.* — 2005. — Vol. 1, №6. — e82.

46. Zeisel S.H. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86. — P. 542—548.

47. Zhang Y., De S., Garne J.R. et al. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information // *BMC Medical Genomics*. — 2010. — Vol. 3 (1). <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/3/1>

The role of genetic markers and nutrients in the development of common diseases

Kucher A.N.

Research Institute of Medical Genetics, 10 Nab. Ushaiki, Tomsk 634050, Russia aksana.kucher@medgenetics.ru
National Research Tomsk State University, 36 Lenin Prospekt, Tomsk, 634050, Russia

The review discusses the relationship of genetic markers and nutrients regarding their importance for the development of common diseases. The article gives examples of genetically determined individual differences in the level of a number of nutrients; involvement of nutrients in the metabolic pathways (particularly in folate-dependent one-carbon metabolism pathway) and in the function of different genes; as well as data on associations of nutrients and genes involved in their regulation with diseases of multifactorial nature.

Key words: genes, nutrients, genetic association, nutrigenomics, common diseases

Применение метода микроматричной сравнительной геномной гибридизации в пренатальной диагностике*

Каретникова Н.А.¹, Екимов А.Н.¹, Баранова Е.Е.^{1,2}, Бахарев В.А.¹, Трофимов Д.Ю.¹, Гус А.И.¹

¹ — ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Москва, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: n_karetnikova@oparina4.ru

² — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

Представлен собственный опыт применения метода микроматричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH) при обследовании плодов с увеличением толщины воротникового пространства и нормальным кариотипом в I триместре беременности. В 8,3% наблюдений были выявлены патогенные и вероятно патогенные микрохромосомные изменения (CNV), одно из которых было представлено редким синдромом микроделеции 13q. Беременность с данной патологией сопровождалась тяжёлыми пороками развития плода и была прервана. Метод aCGH может являться существенным дополнением к классической цитогенетике, а в ряде случаев выступать его альтернативой.

Ключевые слова: микроматричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH), пренатальная диагностика, кариотип плода, хромосомная патология, вариации числа копий ДНК (copy number variation — CNV)

Введение

Исследование кариотипа плода в настоящее время является основным методом диагностики хромосомной патологии. Однако стандартный цитогенетический анализ имеет ряд ограничений, обусловленных разрешающей способностью оптического прибора, квалификацией специалиста, характером патологических изменений (например, микроделетций) и др. Поэтому для повышения эффективности пренатальной диагностики назрела необходимость использования дополнительного арсенала современных методов. В первую очередь к ним относят молекулярно-генетические, с помощью которых можно выявлять микрохромосомные аномалии. В настоящее время в мире основным методом их определения является aCGH. Он позволяет повысить разрешение цитогенетического анализа примерно в 20 раз и установить избыток или недостаток генетического материала размером ≥ 400 т. п. н. [1]. Частота патогенных микрохромосомных аномалий в 11–14 недель беременности у плодов с увеличенным размером воротниковой области при нормальном кариотипе колеблется от 1 до 5% [2, 3]. Это указывает на высокую чувствительность aCGH в обнаружении микрохромосомного дисбаланса. Колебания значений частоты микрохромосомных аномалий могут быть обусловлены малым размером выборки и особенностями её формирования. В то же время существует и иная точка зрения, согласно которой увеличение воротниковой области плода при отсутствии у него пороков развития по данным УЗИ не связано с микрохромосомными аномалиями [4].

В связи с этим, целью исследования являлось определение диагностической значимости aCGH при увеличении воротниковой области плода с нормальным кариотипом.

Материал и методы

Обследованы 57 женщин в сроке беременности 11–15 недель. У всех пациенток были исследованы ворсины хориона или ткани плаценты. Показанием к проведению обследования было наличие у плода увеличения воротниковой области по данным УЗИ, изолированного или в сочетании с пороками развития — основная группа (n = 36). Контрольная группа была представлена 21 наблюдением, где супруги являлись носителями хромосомных или моногенных нарушений. Полученный материал анализировали цитогенетическим и молекулярно-генетическим методами. Цитогенетический анализ включал исследование кариотипа по стандартной методике с использованием G-окрашивания [5]. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом aCGH. Подготовку образцов осуществляли в соответствии с протоколом производителя. Выделение ДНК из полученного материала проводили с использованием набора Invitrogen PureLink® Genomic DNA Mini-Kit (США). Полногеномную гибридизацию образцов ДНК выполняли на микрочипах SurePrint G3 Human CGH MicroarrayKit, 8x60K, (Agilent, США). Для обработки данных использовали программу Cytogenomics (Agilent, США). Результаты оценивали с учётом рекомендаций Американского колледжа медицинской гене-

* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

тики [6]. Согласно рекомендациям, обнаруженные вариации числа копий ДНК (copy number variation — CNV) определяли как доброкачественные, патогенные и с неопределённой клинической значимостью. К патогенным относили критические регионы, описанные в базах данных клинически значимых CNV. Эта категория включала большие CNV (размер от 1 млн п.н.), отвечающие за микроделеционные и микродупликационные синдромы. CNV с неопределённой клинической значимостью подразделяли на вероятно патогенные и вероятно доброкачественные. Вероятно патогенные (likely pathogenic) — CNV, ранее не описанные в базах данных как патогенные, точки разрывов в которых соответствует генам, повреждение которых может привести к определённой клинической картине. Доброкачественные изменения (benign) были описаны в базах данных как доброкачественный вариант, который присутствует не менее, чем у 1% общей популяции. Однако на представленность некоторых CNV могут оказывать влияние популяционные особенности, например, некоторые CNV, встречающиеся в Российской Федерации практически отсутствуют в большинстве зарубежных баз данных. Поэтому на базе Центра создана собственная база CNV из 247 клинически охарактеризованных образцов, которая постоянно пополняется.

Результаты

В опытной группе у 16 женщин (44,5%) плод имел хромосомную патологию и у 20 (55,5%) — нормальный кариотип. Хромосомная патология включала: трисомию по хромосоме 21 — 10 наблюдений, трисомию по хромосоме 18 — 2, трисомию по хромосоме 13 — 1, моносомию и трисомию по X-хромосоме — 2 и 1 соответственно. Результаты, полученные цитогенетическим и молекулярно-генетическим методами, были идентичны.

В группе сравнения у плода женщины-носительницы робертсоновской транслокации 45,XX,der(13;14);(q10;q10)

диагностирован кариотип, аналогичный материнскому. Методом aCGH хромосомная перестройка не была обнаружена.

Далее рассматривали CNV при нормальном кариотипе плода. В контрольной группе были выявлены только доброкачественные и вероятно доброкачественные изменения. В опытной группе у плодов трёх пациенток (8%) определены CNV, охарактеризованные как патогенные и вероятно патогенные (таблица). При статистической обработке результатов достоверной разницы между группами выявлено не было ($\chi^2 = 1,85$; $p = 0,1741$).

Приводим подробное описание этих наблюдений.

У плода пациентки 34 лет обнаружена дупликация длинного плеча 10-й хромосомы, вероятно патогенный вариант (рисунок). Помимо дупликации выявлена частичная моносомия по длинному плечу хромосомы 13 — редкий микроделеционный синдром 13q (патогенный вариант) (рисунок).

У женщины 30 лет по результатам aCGH у плода была выявлена делеция длинного плеча хромосомы 14, охарактеризованная как вероятно патогенная. В область делеции включены следующие OMIM-аннотированные гены (Online Mendelian Inheritance in Man): *HECTD1*, *COCH*, *AP4S1*, *STRN3*, *SCFD1*, *HEATR5A* и *MIR624*, из которых один — (*COCH*) — ассоциирован с аутосомно-доминантной несиндромальной прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, обусловленной с вестибулярной дисфункцией.

У плода из несостоявшейся двойни женщины 32 лет, обследуемого по поводу гигромы шеи была найдена делеция короткого плеча 1-й хромосомы, охарактеризованная как вероятно патогенная. В базе данных NCBI подобная делеция не описана. Область делеции затрагивает OMIM-аннотированный ген *SLC16A1* (OMIM 600682), при дефектах которого описаны аутосомно-доминантные синдромы, характеризующиеся, в целом, мягким клиническим фенотипом [7, 8].

Таблица

Результаты обследования женщин при наличии плодов с патогенными и вероятно патогенными CNV

Возраст пациентки (лет)	Срок беременности (нед.)	Данные УЗИ	Кариотип плода	Результат aCGH
34	13—14	Размер воротниковой области — 2,9 мм, 2-й контур головки, отек шеи, сглаженный профиль, реверсный кровоток	46,XX	10q26.11q26.3(120 678 170-135 404 523)x3, Размер: 15 млн п.н., вероятно патогенная 13q31.3q34(93 390 362-115 059 020)x1, Размер: 22 млн п.н., патогенная
30	14	Угроза прерывания, величина воротниковой области — 7,0 мм	46,XY	14q12(31 171 531-31 858 468)x1, 687 т.п.н., вероятно патогенная
32	14	Несостоявшаяся двойня, гигрома шеи d — 0,7 см	46,XY	1p13.2(113 456 266-113 474 655)x1, 19 т.п.н., вероятно патогенная

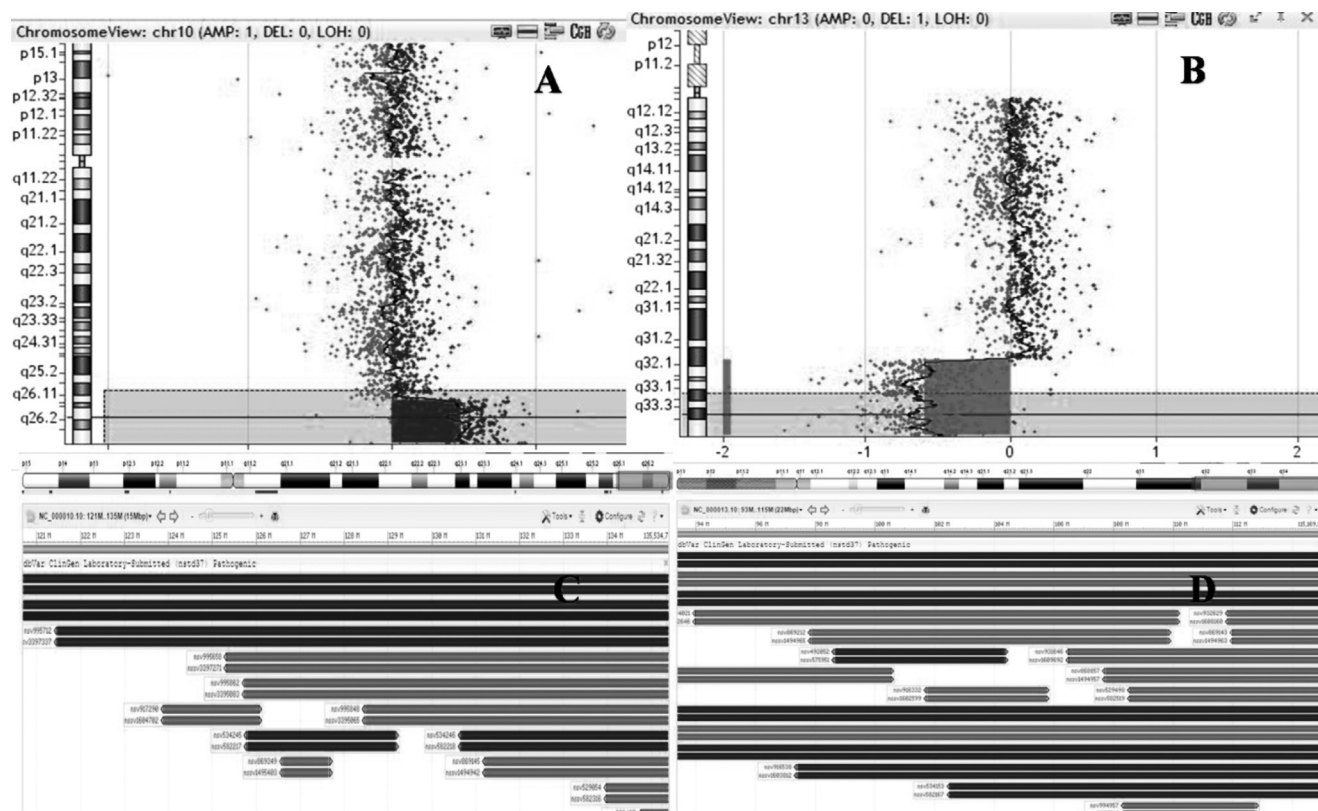
Обсуждение

Наиболее эффективным инструментом предотвращения рождения детей с хромосомной патологией до настоящего времени является инвазивная пренатальная диагностика. Для анализа полученного при инвазивной диагностике материала ранее в клинике был доступен только ограниченный спектр методов: «классическое» кариотипирование путём GTG-окрашивания, позволяющее определить изменения на уровне целых хромосом или выпадение/добавление их крупных фрагментов (не менее 6–9 млн п.н.), SNP-анализ, при котором можно выявлять изменения только определённых 1–2 п.н. в геноме, FISH-диагностика таргетных (строго определённых) делеций или дупликаций с использованием специальных зондов и метод QF-PCR для детекции количественных нарушений ДНК (анеуплоидий) по ограниченному числу хромосом [9]. Однако, помимо количественных нарушений хромосом, в развитии пороков развития и задержке психомоторного развития ребёнка играют роль и микрохромосомные аномалии — микродупликации и микроделеции участков хромосом, которые не обнаруживаются при рутинном цитогенетическом исследовании [10]. В настоящее время стандартом

технологии, позволяющей выявлять микрохромосомные аномалии, является aCGH [1].

Увеличение воротниковой области плода является «золотым стандартом» при формировании группы риска по хромосомным аномалиям плода. Однако, по данным литературы, чувствительность стандартного кариотипирования при увеличении толщины воротникового пространства у плода недостаточна, так как пропускается целый ряд микрохромосомных синдромов [11–13]. В связи с этим предлагают использовать метод aCGH. В связи с ведущейся дискуссией относительно клинической значимости пренатального тестирования на микрохромосомные аномалии при увеличении воротниковой области у плода было решено оценить клиническую значимость метода aCGH при наличии у плода этой особенности фенотипа и нормального кариотипа.

Методом aCGH в 3,8% (у трёх беременных) обнаружены CNV, классифицированные как патогенные и вероятно патогенные, что в целом соответствует данным литературы [14]. Достоверной разницы с группой контроля выявлено не было, вероятно, из-за малого объёма выборки. У плода одной беременной женщины был выявлен ранее описанный редкий микроделеци-



Результаты молекулярно-генетического обследования плода пациентки 34 лет.

А) Дупликация 10q26.11q26.3(120 678 170-135 404 523)x3 в программе Agilent CytoGenomics Edition2.7.22.0;

В) в базе <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

С) Делеция 13q31.3q34(93 390 362-115 059 020)x1 в программе Agilent CytoGenomics Edition 2.7.22.0;

Д) в базе <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

онный синдром, позднее подтверждённый ультразвуковым исследованием и потребовавший прерывания беременности.

У другой пациентки, диагностированная в области длинного плеча 14-й хромосомы делеция, была оценена как вероятно патогенная, поскольку один из находящихся в ней генов — *SOX9* ассоциирован с вестибулярной дисфункцией, приводящей к прогрессирующей нейросенсорной тугоухости. По данным литературы, нарушение слуха у пациентов с данной формой тугоухости чаще происходит между 20 и 30 годами, начиная с потери восприятия высоких частот, и существенно прогрессирует к 40–50 годам [14]. Вторая вероятно патогенная делеция была обнаружена в области короткого плеча 1-й хромосомы — 3-е наблюдение. OMIM-аннотированный ген *SLC16A1* (600682), который затрагивает зона делеции, по данным литературы, сопряжён с аутосомно-доминантными синдромами, характеризующимися, в целом, мягким клиническим фенотипом [7, 8]. Прерывание беременности в ситуациях с вероятно патогенными изменениями не требуется.

У метода aCGH имеется ряд особенностей. Ограничением данного метода является невозможность выявлять сбалансированные хромосомные перестройки, полиплоидию, однородительские дисомии (ОРД), мозаицизм. Это подтверждено и результатами настоящего исследования: хробертсоновская транслокация у плода не обнаружена, так как кариотип был сбалансированным. Кроме того, имеется вероятность выявить микрохромосомные аномалии с неопределённой клинической значимостью. Сообщение семье таких результатов обследования плода требует особой квалификации и умения использовать психотерапевтический подход к медико-генетическому консультированию врачами-генетиками, консультирующими пациентов для недопущения повышения тревожности беременной женщины. Рекомендации по медико-генетическому консультированию пациентов, в случае пренатального тестирования методом aCGH, разработаны комитетом по генетике Американского колледжа акушеров и гинекологов [14].

Несмотря на это, современные молекулярно-генетические методы, несомненно, будут занимать все большее место в клинике. Американский Конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендовал проводить диагностику методом aCGH в случаях любых изменений, выявляемых при ультразвуковой диагностике, как дополнение к классическому цитогенетическому методу. В некоторых странах aCGH уже является тестом первой линии при выявлении у плода пороков развития и/или маркёров хромосомных аномалий [15], позволяющим точнее, чем классическое кариотипирование, давать прогноз жизни и здоровья детей [16]. Метод aCGH может снимать некото-

рые ограничения стандартного кариотипирования, являться существенным к нему дополнением, а также в ряде случаев выступать его альтернативой.

Список литературы

1. Munne S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization // *Curr. Genomics*. — 2013. — 13(6). — P. 463–470.
2. Leung T.Y. et al. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2011. — 38(3). — P. 314–319.
3. Lichtenbelt K.D., Knoers N.V., Schuring-Blom G.H. From karyotyping to array-CGH in prenatal diagnosis // *Cytogenet. Genome Res.* — 2011. — 135(3–4). — P. 241–250.
4. Huang J. et al. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2014. — 43(6). — P. 620–624.
5. Moorhead P.S. et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood // *Exp. Cell Res.* — 1960. — 20. — P. 613–616.
6. Kearney H.M. et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants // *Genet. Med.* — 2011. — 13(7). — P. 680–685.
7. Otonkoski T. et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release // *Diabetes*. — 2003. — 52(1). — P. 199–204.
8. Merezinskaya N. et al. Mutations in MCT1 cDNA in patients with symptomatic deficiency in lactate transport // *Muscle Nerve*. — 2000. — 23(1). — P. 90–97.
9. Hulten M.A., Dhanjal S., Perl B. Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR // *Reproduction*. — 2003. — 126(3). — P. 279–297.
10. Cheung S.W. et al. Development and validation of a CGH microarray for clinical cytogenetic diagnosis // *Genet. Me.* — 2005. — 7(6). — P. 422–432.
11. Shaffer L.G., Bejjani B.A. A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays // *Hum. Reprod. Update*. — 2004. — 10(3). — P. 221–226.
12. Frol'kis A.V. [Functional dumping syndrome] // *Sov Med*. — 1990(9). — P. 83–88.
13. Chen C.P. et al., Partial monosomy 13q (13q21.32→qter) and partial trisomy 8p (8p1→qter) presenting with anencephaly and increased nuchal translucency: array comparative genomic hybridization characterization // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — 50(2). — P. 205–211.
14. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — 122(6). — P. 1374–1377.
15. Zilina O. et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience // *Mol. Genet. Genomic Med.* — 2014. — 2(2). — P. 166–175.
16. Resta N., Memo L. Chromosomal microarray (CMA) analysis in infants with congenital anomalies: when is it really helpful? // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2012. — 25 Suppl. 4. — P. 124–126.

The application of array comparative genomic hybridization (aCGH) technology for prenatal diagnosis

Karetnikova N.A.¹, Ekimov A.N.¹, Baranova E.E.^{1,2}, Bakharev V.A.¹, Trofimov D.Ju.¹, Gus A.I.¹

¹ – Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology», Ministry of Health. Oparin street, 4, Moscow, Russian Federation, 117997, e-mail: n_karetnikova@oparina4.ru

² – Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health. Barricadnaya street, 2/1, Moscow, 125993

The article presents our experience with the method of array comparative genomic hybridization (aCGH) during examining fetuses with increasing of the nuchal translucency and normal karyotype in the I trimester of pregnancy. On the basis of recommended algorithms pathogenic and likely pathogenic copy number variation (CNV) were identified in 8.3% cases. One CNV was presented as a rare 13q deletion syndrome. Pregnancy with this syndrome was terminated due to association with severe malformations of the fetus. CGH method can be applied as an essential complement to standard cytogenetic methods or its alternative in some cases.

Key words: array comparative genomic hybridization (aCGH), prenatal diagnosis, fetal karyotype, chromosomal abnormality, copy number variation (CNV)