

УДК 616.899-055.25-092: [612.6.05:577.21]

## МИКРОДУПЛИКАЦИИ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ X, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ГЕН MECP2, У ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И АУТИЗМОМ

<sup>1,2,3</sup>Ворсанова С.Г., <sup>1,2,3</sup>Воинова В.Ю., <sup>1,2,3</sup>Юров Ю.Б., <sup>1,2</sup>Колотий А.Д.,  
<sup>1,2,3</sup>Демидова И.А., <sup>1,2,3,4</sup>Юров И.Ю.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии Минздрава России, Москва,  
e-mail: svorsanova@mail.ru; demidovaia@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва;

<sup>3</sup>Московский городской психолого-педагогический университет, Москва;

<sup>4</sup>Российская медицинская академия последипломного образования, Москва,  
e-mail: ivan.iourov@gmail.com

Дупликации длинного плеча хромосомы X (Xq), включающие ген MECP2, являются одной из относительно частых генетических причин нарушений нервно-психического развития у мальчиков. В работе приводится «генотип-фенотип» анализ 4 случаев данной патологии с применением современных методов исследования больных детей и их родителей, включая цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования (FISH, array CGH), исследование инактивации хромосомы X. Проведен анализ влияния генного дисбаланса на фенотипические проявления у детей. Рекомендуется проведение комплексного обследования больных и членов их семей, включающее стандартное цитогенетическое исследование, метафазную и серийную сравнительную геномную гибридизацию, исследование инактивации хромосомы X, для корректной генетической диагностики и эффективного генетического консультирования.

**Ключевые слова:** хромосома X, дупликации Xq28, умственная отсталость, аутизм

## MICRODUPLICATIONS OF THE X CHROMOSOME LONG ARM AFFECTING MECP2 GENE IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITY AND AUTISM

<sup>1,2,3</sup>Vorsanova S.G., <sup>1,2,3</sup>Voinova V.Y., <sup>1,2,3</sup>Yurov Y.B., <sup>1,2</sup>Kolotii A.D.,  
<sup>1,2,3</sup>Demidova I.A., <sup>1,2,3,4</sup>Iourov I.Y.

<sup>1</sup>Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical  
University, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru; demidovaia@yandex.ru;

<sup>2</sup>Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>3</sup>Moscow State University of Psychology and Education, Moscow;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

Duplications of the X chromosome long arm (Xq) affecting MECP2 gene is a relatively common genetic cause of neuropsychiatric pathology in males. Here, «genotype-phenotype» analyses of 4 cases of this pathology are described. The cases have been evaluated using advanced cytogenetic and lecular cytogenetic technologies (FISH, array CGH) and X chromosome inactivation analysis. The effect of gene disbalance due to the distal duplications has been addressed in the phenotypic context. Integrated evaluation of affected children and their relatives including standard cytogenetic analysis, metaphase and array comparative genomic hybridization and X chromosome inactivation analysis for appropriate genetic diagnosis and effective genetic counseling is justified.

**Keywords:** chromosome X, duplications Xq28, mental retardation, autism

В последние годы развитие и внедрение в клиническую практику высокоразрешающих геномных технологий, таких как array CGH (молекулярное кариотипирование), привели к выделению новых наследственных психических синдромов, связанных с микроделециями и микродупликациями хромосом [1, 3, 7, 11, 20-22]. Среди них случаи аномалий хромосомы X занимают особое место в связи с высокой частотой, тяжестью поражения центральной нервной системы и высоким риском повторного рождения больных детей у матерей – асимптomaticких носительниц аномалий [1, 9].

Микродупликации Xq приводят к увеличению дозы генов в отдельных участках длинного плеча хромосомы X, при этом вставку дополнительного хромосомного материала Xq выявляют непосредственно в хромосоме X [5, 14, 23], значительно реже вставка материала хромосомы X обнаруживается в одной из аутосом, либо в хромосоме Y [16]. Дистальные дупликации Xq большого размера, определяемые цитогенетическими методами, крайне редки (описано не более 50 случаев). Более частыми являются дупликации малого размера, которые выявляются с помощью

высокоразрешающей технологии агау CGH и, как правило, захватывают участок Xq28, включая ген *MECP2* [5, 6, 14-18, 23]. В исследовании, охватывающем более 5 тысяч детей, было показано, что дистальные дупликации Xq, включающие ген *MECP2*, являются одними из частых геномных перестроек у мальчиков с недифференцированной умственной отсталостью и аутизмом [4, 14, 16, 19]. В настоящее время описано более 100 индивидуумов из нескольких десятков семей с данной патологией.

Фенотип больных зависит от генного дисбаланса, вызванного микродупликацией, наиболее значимым среди которых принято считать увеличение числа копий гена *MECP2*. Дупликация, включающая данный ген, формирует распознаваемый симптомокомплекс, носящий название синдрома дупликации гена *MECP2*, MIM 300260 [16]. При дистальных дупликациях Xq, не захватывающих ген *MECP2*, фенотип больных неспецифичен. Известно, что с мутациями в гене *MECP2* также связан и синдром Ретта (MIM 312750), неврологическое заболевание, поражающее преимущественно девочек. Дупликации гена *MECP2* отличаются от известных интрагенных мутаций при синдроме Ретта тем, что при них определяется не дефицит белка MeCP2, а его гиперпродукция. Очевидно, что фенотип больных с дупликациями гена *MECP2* отличен от детей с синдромом Ретта [4, 2, 12, 19].

У больных с микродупликацией Xq, захватывающий участок Xq28 и включающий ген *MECP2*, отмечается следующий фенотип: брахицефалия, широкое лицо с полными щеками, эпикант, гипоплазия средней части лица, заостренный нос, маленький обычно полуоткрытый рот, крупные низко расположенные ротированные назад ушные раковины. Больные страдают иммунодефицитом, что ведет к частым инфекциям верхних дыхательных путей. Отмечаются аномалии гениталий (гипоплазия, гипоспадия и крипторхизм), пороки сердца, маленькие кисти и стопы, аномалии пальцев (синдактилия, клинодактилия), снижение слуха, гипотиреоз [15-18].

В первые недели жизни у пациентов наблюдаются выраженная диффузная гипотония мышц, нарушение глотания, гастроэзофагальный рефлюкс и избыточное слюнотечение, повышен риск аспирации. Дети плохо набирают массу тела. Далее наблюдаются отставание в росте, микроцефалия, тяжелая задержка психического и моторного развития. У большинства боль-

ных отсутствует экспрессивная речь. Может наблюдаться регресс приобретенных двигательных и речевых навыков. Гипотония мышц постепенно сменяется спастичностью с формированием контрактур суставов. Примерно половина детей страдает эпилепсией, возраст манифестации которой широко варьирует. Наблюдаются миоклонии, абсансы, генерализованные тонико-клонические судороги [16]. Большинство больных мужского пола умирают до достижения 25 лет.

Редко дупликация возникает у ребенка *de novo*. В большинстве случаев больные мальчики наследуют дистальную дупликацию длинного плеча хромосомы X от своих матерей. Матери-носительницы часто не имеют патологических клинических признаков благодаря выраженному сдвигу инактивации хромосомы X. Иногда у них могут наблюдаться тревожно депрессивные расстройства, специфические черты личности, недоразвитие речи, а также судороги. Риск передачи микродупликации Xq матерью-носителем ребенку составляет 50%. Таким матерям при последующих беременностях рекомендуется пренатальная молекулярно-цитогенетическая диагностика [5, 6, 8, 14-18].

В настоящей работе представлено описание четырех детей с дистальными микродупликациями Xq, включавшими ген *MECP2*; продемонстрирована корреляция «генотип-фенотип» в зависимости от генного дисбаланса, вызванного геномной аномалией.

### Материалы и методы исследования

В работе обследованы четыре мальчика с микродупликациями длинного плеча хромосомы X, включавшими ген *MECP2*, а также некоторые родители. Обследование включало анализ фенотипа, стандартное цитогенетическое исследование; для молекулярного кариотипирования были использованы метафазная сравнительная геномная гибридизация (HR CGH) и серийная сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах (агау CGH) [2, 10-13, 20, 22]. Патогенность обнаруженных вариаций генома оценивали с использованием оригинальной биоинформатической технологии [10, 13]. Анализ X-инактивации у матерей больных детей был основан на метил-чувствительной рестрикции фланкирующих последовательностей экспансии тринуклеотидных (CAG)<sub>n</sub> – повторов интрона 1 гена андрогенового рецептора (AR) с последующим количественным ПЦР-анализом [1].

### Результаты исследования и их обсуждение

Ниже представлены описания случаев микродупликаций длинного плеча хромосомы X, включавших ген *MECP2*.

Случай 1. Ребёнок – мальчик 3 лет 5 месяцев, родился от молодых родителей (матери 26 лет, отцу – 29). Настоящая беременность была первой, протекала с угрозой прерывания, многоводием. Роды произошли на 39 неделе, масса тела ребёнка при рождении была 3500 г, длина тела – 53 см. Голову ребёнок держал с 4 месяцев, самостоятельно сидел – с 11 мес., ходил – с 16 мес., с полутора лет появились отдельные слоги. В возрасте полугода отмечались отсутствие зрительного контакта и задержка психомоторного развития. Ребенок часто страдал респираторными вирусными инфекциями (до 8 раз в год). При обследовании в возрасте 3,5 лет физическое развитие пробанда было средним гармоничным; комплекс микроаномалий включал выступающий лоб, широкое лицо, фронтальный загиб волос вверх, эпикант, маленький нос с гипоплазией крыльев, маленький рот, крупные оттопыренные ушные раковины. Наблюдалась гипоплазия гениталий и шалевидная мошонка; выявлялись гипотония мышц, выраженная задержка психоречевого развития; речь была представлена отдельными слогами. При эхокардиографии выявлен пролапс митрального клапана; выраженные нарушения поведения соответствовали умеренно выраженному аутизму.

У мальчика при цитогенетическом исследовании с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине не было выявлено аномалий кариотипа. Пациенту было проведено высокоразрешающее молекулярно-цитогенетическое исследование – метафазная сравнительная геномная гибридизация (HR CGH), позволяющая выявлять микроделеции и микродупликации по всему геному размером от 1,7 млн пн [1, 7, 8, 21]. После проведения CGH у мальчика была обнаружена микродупликация хромосомы X в участке Xq28. Результаты CGH в соответствии с международной классификацией представлены следующим образом: ish cgh dup(X)(q28qter).

У матери пробанда обнаружена неравная инактивация хромосомы X (82:18), которая вместе со стёртыми клиническими признаками (когнитивные нарушения, широкое лицо, эпикант, маленький рот, крупные ушные раковины) может указывать на носительство ею микродупликации хромосомы X.

Случай 2. Мальчик родился в срок от I беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гипотиреоза, хронического пиелонефрита у матери. Ребенок родился

с массой тела 3200 г, длиной тела – 51 см, после рождения сосательный рефлекс отсутствовал. Наблюдались множественные микроаномалии развития: широкое лицо, маленькая нижняя челюсть, крупные низкорасположенные ушные раковины, выступающий лоб, эпикант, гипоплазия носа, маленький рот, короткая шея, поперечные ладонные складки, гипоплазия сосков и пупочного кольца; крипторхизм, сужение хоан и ригидность надгортанника. Выявлялись слабая выраженность извилин, расширение межполушарной щели, венстрикуломегалия. Больной был обследован в 11-месячном возрасте, когда отмечалась грубая задержка психомоторного и речевого развития, аутизм; речевое развитие ребенка соответствовало 3 месяцам, познавательное и двигательное – 2 месяцам. Отмечались микроцефалия, выраженная гипотония мышц, общее снижение двигательной активности и синусовая тахикардия. На МРТ головного мозга выявлено умеренное расширение третьего и боковых желудочков мозга, субарахноидального пространства больших полушарий и мозжечка. Таким образом, у ребёнка была грубая задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия, правосторонняя пневмония, дыхательная недостаточность II-III степени.

При цитогенетическом исследовании с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине было выявлено увеличение терминального участка длинного плеча хромосомы X. Кариотип ребенка 46,Y,add(X)(q28). После проведения молекулярно-цитогенетического исследования (FISH) хромосомная аномалия определена, как дупликация участка Xq28. Родители пробанда были недоступны для обследования.

Случай 3. Ребенок – мальчик 4,5 лет, родился от четвертой беременности, наступившей у матери в возрасте 36 лет, у отца – в 33 года. Мать имеет здорового сына 12 лет от первого брака, две последующие беременности закончились медицинскими абортми. В связи с тазовым предлежанием плода на 39 неделе настоящей беременности проведено кесарево сечение: масса тела ребёнка была 4000 г, длина – 53 см. У новорожденного установлена дисплазия тазобедренных суставов, подвывих головки левого бедра, в связи с этим проводилась иммобилизация конечностей, после прекращения которой в возрасте 11 месяцев возник рецидив вывихов головок обеих бедренных костей. Голову мальчик начал

держат в 5–6 месяцев, наблюдалось отставание психоречевого развития ребёнка (словарный запас к году составлял 1–2 слова). Показатели физического развития оценивались ниже среднего. С 1,5 лет наблюдались приступы судорог, с появлением которых произошёл некоторый регресс в психоэмоциональной сфере: нарушение общения.

При обследовании в возрасте 4,5 лет физическое развитие мальчика было ниже среднего, выявлялись отдельные микроаномалии развития: широкая переносица, маленький рот, заострённый подбородок, крупные ушные раковины. Кроме того, отмечалось нарушение контакта с ребёнком, наблюдались разнообразные стереотипные движения (раскачивание, хождение по кругу) и другие аутистические черты в поведении. Речевое развитие было на уровне использования 4–5 простых отдельных слов. Мальчик самостоятельно не ходил, наблюдались гипотония мышц лица и верхних конечностей, нижний вялый парез и тонико-клонические судороги в количестве 1–2 приступов ежедневно. На МРТ головного мозга выявлена дилатация желудочков мозга и умеренно выраженные признаки лиссэнцефалии.

У мальчика при цитогенетическом анализе методами дифференциального окрашивания хромосом по длине выявлен кариотип 46,XY,1phqh. Учитывая тяжесть когнитивных нарушений и аномалию развития мозга на МРТ, было решено применить высокотехнологичный метод серийной сравнительной геномной гибридизации (агау CGH) для исключения хромосомных микроаномалий. В результате проведенного исследования было обнаружено увеличение числа копий ДНК в длинном плече хромосомы X, в участке Xq28 от 153 130 000-го нуклеотида до 153 647 227-го нуклеотида хромосомы X. Дупликация составила примерно 500 000 пн. Были выявлены также микродупликации хромосом 14 и 22 (участки 14q32.2 – 177 тыс. пн и 22q13.1 – 18 тыс. пн).

Необходимо также отметить, что у матери пробанда был обнаружен выраженный сдвиг X-инактивации (96:4) при нормальном фенотипе, что может указывать на асимптоматическое носительство микродупликации Xq28.

Случай 4. Ребенок – мальчик 1 г. 7 мес. родился в срок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Масса тела при рождении составила 2600 г, длина тела – 53 см. Ребенок на искусственной вентиляции легких находился в течение 2 не-

дель. Отмечалась задержка психомоторного развития: голову держал с 4 мес., не ползал, не ходил. на МРТ головного мозга выявлены истончение мозолистого тела на всем его протяжении, выпячивание варолиевого моста, лобная атрофия без кортикального повреждения.

В 1 год 7 месяцев состояние ребенка расценено как задержка физического развития; отмечалась выраженная микроцефалия. Комплекс микроаномалий включал брахицефалию, эпикант, широкое лицо, микростомию и открытый рот, низко расположенные крупные ушные раковины, короткую шею, двусторонний крипторхизм; кроме того, выявлены гипопимия лица, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, отсутствие навыков самостоятельного сидения и ходьбы, импрессивной и экспрессивной речи, обеднение эмоциональной сферы, нарушение контакта с окружающими.

По данным зарубежной клиники, кариотип мальчика – 46,XY. При исследовании методом агау CGH, выявлена дупликация участка хромосомы X – Xq27.3-q28, размером 10,6 Mb (от 144 313 065 до 154 930 046 нуклеотидов хромосомы X).

Следует отметить, что размер дупликации у мальчика (более 10 млн пн) позволяет обнаружить подобную структурную аномалию цитогенетическим методом на хромосомах высокого разрешения, поскольку этим методом можно обнаружить изменения размером от 4–5 млн пн. Это исследование было проведено пробанду и родителям. Кариотипы родителей ребенка были нормальными, однако у отца ребенка была выявлена хромосомная нестабильность. Учитывая, что большая часть матерей детей с дистальными дупликациями Xq могут быть бессимптомными носителями этой аномалии, матери пробанда было также проведено исследование агау CGH, которое не обнаружило патологии. У пробанда при детальном анализе всех хромосом дополнительный участок был обнаружен не на хромосоме X, как ожидалось, а на длинном плече хромосомы Y. для уточнения локализации дополнительного сегмента хромосомы X на хромосоме Y было проведено FISH исследование с ДНК зондом на ген MECP2, которое подтвердило его расположение на хромосоме Y. Таким образом, кариотип ребенка: 46,X,der(Y)t(X;Y)(q27.3;q12). Поскольку у отца ребенка хромосома Y была нормальной, можно предположить, что транслокация между

хромосомами X и Y возникла в процессе мейоза у отца.

В работе проведено клиническое описание наблюдавшихся детей с дупликациями длинного плеча хромосомы X, включающими ген MECP2. У пациентов отмечался ряд общих клинических признаков: микроцефалия, задержка психомоторного и речевого развития, гипотония мышц конечностей, судороги, нарушения вскармливания, гипоплазия гениталий, рекуррентные инфекции и лицевые микроаномалии (широкое лицо, эпикант, крупные ушные раковины, маленький рот). на основании специфического фенотипа, большинство исследователей предположили считать данное заболевание микродупликационным синдромом [1, 14-18], что следует считать обоснованным, учитывая полученные нами клинические данные. Вместе с тем, отмечена вариабельность фенотипических проявлений синдрома. Некоторые признаки (отсутствие навыков ходьбы, гипотония лицевой мускулатуры, спастичность и др.) наблюдались не у всех, а только у одного либо двух больных. Аутистические проявления, которые не описывались ранее как характерный признак заболевания, возможно, выявлялись у наших детей потому, что ранее представленные дети не были исследованы по аутистическим шкалам.

Отмеченные нами фенотипические различия между детьми, вероятно, зависели от размеров и генного дисбаланса при дупликации длинного плеча хромосомы X в каждом конкретном случае. Следует отметить, что состояние детей в случаях 1 и 3 с субмикроскопическими дупликациями Xq было более легким (сохранный навык ходьбы, отсутствие задержки физического развития, микроцефалии) по сравнению с детьми при дупликациях большого размера в случаях 2 и 4.

Поскольку больные 3 и 4 были обследованы с помощью высокоразрешающей технологии агау CGH, то при оценке полученных результатов, были возможны элементы биоинформатического анализа [10-13]. Так, у больного 3 с относительно легкими клиническими признаками дупликация участка Xq28 составила всего около 500 000 пн по сравнению с дупликацией размером примерно 10 000 000 пн у больного 4 с тяжелым симптомокомплексом. Дуплицированный участок в наблюдении 3 включал 26 генов, 7 из которых связаны с заболеваниями, описанными в базе данных OMIM. У больного 4 в общей сложности было дуплицировано

155 генов, 23 из которых ассоциированы с указанными в OMIM генетическими синдромами.

Последствия увеличения экспрессии большинства генов хромосомы X, недостаточно изучены. Однако в последние годы установлено, что увеличение дозы регуляторного гена MECP2 вызывает тяжелую дисфункцию нейронов головного мозга. Принято считать, что к развитию патологии ЦНС и лицевых дизморфий у больных с дистальными дупликациями Xq приводит повышенная экспрессия именно гена MECP2 [16]. Это послужило основанием назвать заболевание синдромом дупликации гена MECP2 [15-18, 23], несмотря на увеличение «дозы» других обычно входящих в состав дупликации генов, таких как SLC6A8, L1CAM, FLNA, GDI1 и др., потенциальный аддитивный эффект увеличения числа копий ДНК которых некоторыми авторами считается небольшим [16]. Так, известно о том, что наиболее тяжелые клинические проявления были выявлены у пациентов с трипликацией гена MECP2 [18]. Кроме того, были описаны непатогенные дупликации Xq28, не включающие ген MECP2 [8, 16-18]. Кроме того, предполагается, что увеличение дозы гена GDI1, который обычно включался в дупликации длинного плеча хромосомы X большого размера, может быть ассоциировано с наблюдаемой микроцефалией (4 случая). Общими для случаев 3 и 4 дуплицированными генами, помимо MECP2, были гены FLNA, L1CAM, с мутациями которых связывают моногенные формы X-сцепленной умственной отсталости, а также ген RPL10, экспрессирующийся в клетках головного мозга. Можно предположить, что увеличение «дозы», по крайней мере, части из этих генов могло вносить свой вклад в нарушение функции ЦНС [1, 3, 11].

Полученные в настоящей работе данные указывают на то, что увеличение дозы не только гена MECP2, но и других генов, вносит вклад в патогенез и клинические проявления дупликаций длинного плеча хромосомы X (таблица). Таким образом, широкое применение термина «синдром дупликации гена MECP2», вероятно, недостаточно корректно во многих случаях. Клинические проявления у наблюдавшихся нами детей широко варьировали и зависели от генного дисбаланса при дупликациях с участием гена MECP2.

Результаты цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований у детей с дистальными дупликациями Xq, включающими ген МЕСР2

№ пациента	Метод исследования	Результат исследования	Оценка результата исследования
1	Стандартное цитогенетическое исследование	46,XY	Норма
	Метафазная сравнительная геномная гибридизация	ish cgh dup(X)(q28qter)(ISCN 2005) ish cgh enh(X)(q28qter)(ISCN 2009)	Микродупликация хромосомы X в участке Xq28
2	Стандартное цитогенетическое исследование	46,Y,add(X)(q28)	Увеличение терминального участка длинного плеча хромосомы X
	FISH	46,Y,dup(X)(q28q28)	Дупликация хромосомы X в участке Xq28
3	Стандартное цитогенетическое исследование	46,XY,1phqh	Норма
	Серийная сравнительная геномная гибридизация	46,XY, 1phqh, arr 14q32.2(101,142,170–101,318,256) x3, 16p13.3(814,190–962,809)x3, 22q13.1(38,003,877–38,022,161)x3, Xq28(153,130,000–153,647,227)x3	Микродупликации Xq28 (517,000 пн), а также 14q32.2 (176,086 пн), 16p13.3 (148,619 пн), 22q13.1 (18,284 пн)
4	Стандартное цитогенетическое исследование	46,X,add(Y)(q12)	Увеличение терминального участка длинного плеча хромосомы Y
	Серийная сравнительная геномная гибридизация	46,XY,arr Xq27.3q28 (144,313,065-154,930,046)x2	Микродупликация Xq27.3-q28 (10,616,981 пн)

Согласно данным литературы, большая часть матерей детей, имеющих дупликацию участка Xq28, могут быть бессимптомными носительницами этой хромосомной аномалии, не проявляя клинических признаков заболевания, за счет сдвига X-инактивации, когда в организме женщины преимущественно инактивируется пораженная хромосома X. В связи с этим предполагался высокий риск (50%) повторного рождения больного ребенка мужского пола в наблюдавшихся нами семьях [1, 9]. Поэтому всем семьям было рекомендовано обследование родителей. У матерей больных в 1 и 3 случаях определен сдвиг инактивации хромосомы X, на основании которого было предположено носительство женщинами из этих семей дупликации Xq, включающие ген МЕСР2. Им рекомендовано обследование методом array CGH, и, в случае выявления микродупликаций, направление на инвазивную пренатальную диагностику при последующих беременностях. В случае 4 мать не являлась носительницей дупликации (по результатам array CGH), которая возникла de novo в сперматогенезе, на что указывало присутствие дополнительного материала хромосомы X на хромосоме Y у пробанда

и нормальная хромосома Y у его отца. В подобных редких случаях повторный риск рождения больного ребенка равен общепопуляционному. Надо сказать, что синдром дупликации Xq, включающей ген МЕСР2, открыт благодаря развитию современных молекулярно-цитогенетических технологий (array CGH). Современные технологии значительно влияют на развитие медицинской генетики, открывая новые микроделеционные и микродупликационные синдромы с поражением ЦНС. В настоящее время эффективным становится первичное изучение генотипа, вторичным – оценка симптомокомплекса при аналогичных геномных аномалиях, так называемое «обратное фенотипирование».

#### Заключение

Представленные в настоящей работе случаи демонстрируют преимущества использования высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических технологий в диагностике недифференцированных форм умственной отсталости по сравнению с традиционными [1, 8, 10-13, 21]. Однако, метод молекулярного кариотипирования, несмотря на высокую разрешающую способность,

не может целиком заменить стандартный цитогенетический анализ, и выявить такие изменения, как мозаицизм низкого уровня, хромосомную нестабильность, «сбалансированные» перестройки с потерей хромосомного материала и полиплоидию, а также локализацию дуплицированного генетического материала в кариотипе. Поэтому для обеспечения эффективной диагностики структурных аномалий хромосомы X требуется использование следующих методов: цитогенетического, молекулярно-цитогенетических (FISH, HR CGH, агау CGH), а также в подобных нашим случаям исследования инактивации хромосомы X. У каждого больного соответствие клинических признаков аномалиям, выявленным цитогенетическими и молекулярно-цитогенетическими методами, требует индивидуального анализа. При использовании метода агау CGH необходимо проведение биоинформатического анализа [10-13], который может способствовать поиску генов-кандидатов, изменение числа копий ДНК которых ведёт к формированию фенотипа у детей. Комплексное обследование больных с частичными дистальными аномалиями хромосомы X и членов их семей, включающее все перечисленные выше методы, позволяет не только корректно проводить генетическую диагностику, но и определять тактику медико-генетического консультирования.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-15-00411).*

### Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика, 2008. – 300 с.
2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю. и др. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (агау CGH), у девочек без мутаций в гене MECP2 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Том 113, №10. – С.47–52.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. – 2013. – №4, Часть 2. – С.356-367.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Нервные и психические заболевания у мальчиков и мутации в гене регуляторе MECP2 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т.104, №10. – С.73-80.
5. Fieremans N., Bauters M., Belet S. et al. De novo MECP2 duplications in two females with intellectual disability and unfavorable complete skewed X-inactivation // Human Genetics. – 2014. – Vol. 133, N11. – P. 1359-1367.
6. Fu F., Liu H.L., Li R. et al. Prenatal diagnosis of fetuses with congenital abnormalities and duplication of

the MECP2 region // Gene. – 2014. – Vol. 546(2), N10. – P. 222-225.

7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // International Review of Cytology. – 2006. – Vol.249. – P.143–191.

8. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Current Genomics. – 2008. – Vol. 9, N7. – P. 452-465.

9. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. Mosaic X chromosome aneuploidy can help to explain the male-to-female ratio in autism // Medical Hypotheses. – 2008. – Vol. 70(2). – P.456.

10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Saprina E.A., Yurov Y.B. Identification of candidate genes of autism on the basis of molecular cytogenetic and in silico studies of the genome organization of chromosomal regions involved in unbalanced rearrangements // Russian Journal of Genetics. – 2010. – Vol.46, N10. – P.1190-1193.

11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinna O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies // Molecular Cytogenetics. – 2012. – Vol. 46. – N5.

12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y. et al. Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease // Molecular Cytogenetics. – 2013. – Vol 53, N 6(1).

13. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // Molecular Cytogenetics. – 2014. – Vol.98, N7(1).

14. Lugtenberg D., Kleefstra T., Oudakker A.R. et al. Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of unexplained XLMR and in 2% of severe encephalopathy // European Journal of Human Genetics. – 2009. – Vol.17, N4. – P. 444-453.

15. Novara F., Simonati A., Sicca F. et al. MECP2 duplication phenotype in symptomatic females: report of three further cases // Molecular Cytogenetics. – 2014. – Vol.10, N7(1).

16. Ramocki M.B., Tavayev Y.J., Peters S. U. The MECP2 d uplication syndrome // American Journal of Medical Genetics. – 2010. – Vol. 152A. – P. 1079-1088.

17. Sanlaville D., Schluth-Bolard C., Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2009. – 4: 4. doi: 10.1186/1750-1172-4-4.

18. Shimada S., Okamoto N., Ito M. et al. MECP2 duplication syndrome in both genders. // Brain Development. – 2013. – Vol.35, N5. – P.411-419.

19. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome // Journal of Pediatric Neurology. – 2004. – Vol.2, N4. – P.179-190.

20. Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2007. – Vol.37, N6. – P.553-558.

21. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // Current Genomics. – 2010. – Vol.11, N6. – P. 440–446.

22. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // Journal of Medical Genetics. – 2007. – Vol.44, Issue- 8. – P.521-525.

23. Zhou W., Zhang F., Chen X. et al. Increased genome instability in human DNA segments with self-chains: homology-induced structural variations via replicative mechanisms // Human Molecular Genetics. – 2013. – Vol.22, N13. – P.2642-2651.