

Мозаичная форма синдрома Шерешевского—Тернера с кольцевой хромосомой X у девочки 8 лет: применение методов молекулярно-цитогенетической диагностики

А.К. Берешева, И.Ю. Юров, А.Д. Колотий, И.М. Новикова, Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова

A mosaic form of the Shereshevsky—Turner syndrome with a ring X chromosome in an 8-year-old girl: Use of molecular cytogenetic diagnostic techniques

A.K. Beresheva, I.Yu. Yurov, A.D. Kolotiy, I.M. Novikova, Yu.B. Yurov, S.G. Vorsanova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Представлено сообщение о 8-летней девочке с мозаичной формой синдрома Шерешевского—Тернера. Клинические признаки включали: низкорослость, щитовидную грудную клетку, гипертелоризм и гипоплазию сосков, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глазных щелей, высокий и широкий лоб, узкое высокое арковидное небо, маленькие низко расположенные ушные раковины, низкую линию роста волос на затылке, сколиоз, пролапс митрального клапана, дилатацию правого желудочка, дефицит внимания и др. Цитогенетическое исследование показало мозаичную форму синдрома Шерешевского—Тернера при наличии клона клеток с кольцевой хромосомой X и отсутствии нормального клона. Долю мозаичных клонов (клеточных линий) уточняли с помощью молекулярно-цитогенетического исследования, используя хромосомоспецифичный ДНК-зонд на хромосому X. Методом FISH подтвердили моносомию хромосомы X и обнаружили дополнительный клон клеток с тремя хромосомами X. Нормальный клон клеток с кариотипом 46,XX не выявлен. MCB FISH показала делецию псевдоаутосомного участка в коротком плече и делецию концевых участков короткого и длинного плеч кольцевой хромосомы X во всех клетках. Применение высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов позволило определить потерю псевдоаутосомного участка в Xp22.32, ответственного за низкий рост, черепно-лицевые, скелетные аномалии, и критического участка Xp22.1, который ведет к симптомокомплексу синдрома Шерешевского—Тернера. Использование современных молекулярно-цитогенетических методов способствует повышению уровня медико-генетического консультирования, обеспечивает назначение корректного симптоматического лечения.

Ключевые слова: дети, синдром Шерешевского—Тернера, мозаичная форма, кариотип, молекулярно-цитогенетические исследования, FISH, MCB FISH, кольцевая хромосома X.

The paper reports a case of an 8-year-old girl with a mosaic form of the Shereshevsky—Turner syndrome. Its clinical signs included short stature, scutiform thorax, hypertelorism and hypoplastic nipples, antimongoloid palpebral fissures, high and wide forehead, narrow high-arched palate, small low-lying auriculae, low occipital hairline, scoliosis, mitral valve prolapse, right ventricular dilatation, attention deficit disorder, etc. A cytogenetic study indicated that the girl had a mosaic form of the Shereshevsky—Turner syndrome in the presence of a cell clone with a ring X chromosome and in the absence of a normal cell clone. The proportion of mosaic clones (cell lines) were specified by molecular cytogenetic study, by applying the X chromosome-specific DNA probe. The FISH method confirmed X chromosome monosomy and identified an additional cell clone with three X chromosomes. No normal cell clone with 46,XX karyotype was found. MCB FISH showed the deletion of the pseudoautosomal region in the short arm and that of terminal regions of the short and long arms of the ring X chromosome in all cells. High-resolution molecular cytogenetic methods determined the loss of the pseudoautosomal region in Xp22.32, which is responsible for short stature, craniofacial and skeletal anomalies, and a critical region in Xp22.1, which gives rise to a set of symptoms of the Shereshevsky—Turner syndrome. The use of the currently available molecular cytogenetic techniques favors the improvement of medical genetic counseling and provides proper symptomatic treatment.

Key words: children, Shereshevsky—Turner syndrome, mosaic form, karyotype, molecular cytogenetic studies, FISH, MCB FISH, ring X chromosome.

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:30–37

Адрес для корреспонденции: Адрес для корреспонденции:

Берешева Альфия Камилловна — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний МНИИ педиатрии и детской хирургии

Ворсанова Светлана Григорьевна — д.б.н., проф., зав. той же лабораторией

Колотий Алексей Дмитриевич — к.б.н., с.н.с. той же лаборатории

Новикова Ирина Михайловна — к.м.н., врач-генетик отделения врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики у детей того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Синдром Шерешевского — Тернера, или синдром моносомии хромосомы X — один из наиболее распространенных хромосомных синдромов, связанных с аномалиями половых хромосом. Популяционная частота синдрома варьирует, по данным разных авторов, от 1:2000 до 1:3000 новорожденных девочек

Юров Иван Юрьевич — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики мозга Научного центра психического здоровья РАМН

Юров Юрий Борисович — д.б.н., проф., зав. лабораторией цитогенетики того же учреждения

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34.

[1–4]. Считается, что у 40–50% больных с синдромом Шерешевского — Тернера выявляется моносомия хромосомы X с кариотипом 45, X; 60–50% пациентов являются носителями мозаичной формы синдрома и/или различных структурных аномалий с участием хромосомы X при возможной аномалии хромосомы Y [5].

Многие исследователи [2, 6, 7] полагают, что 99% плодов с регулярной формой синдрома, т.е. с кариотипом 45, X, элиминируются в I триместре беременности. В этой связи были высказаны предположения, что все живорожденные с синдромом Шерешевского — Тернера имеют мозаичную форму. Поскольку большинство наблюдавшихся больных с регулярной формой синдрома были обследованы цитогенетическим методом, при котором трудно обнаружить, например, терминальные и интерстициальные делеции и/или скрытый мозаицизм, можно прийти к заключению, что подобные случаи нуждаются в молекулярно-цитогенетических исследованиях с хромосомо-специфичными и сайтспецифичными гоносомными ДНК-зондами. Этими методами с определенной эффективностью можно выявить критический участок синдрома Шерешевского — Тернера, который локализован в регионе короткого плеча p11.2–22.1 хромосомы X [8]. Гены (UBE1; USP9X; BMP15), картированные в критическом участке синдрома Шерешевского — Тернера, отвечают за преждевременное нарушение функции яичников [5]. Отсутствие критического участка синдрома Шерешевского — Тернера приводит к появлению таких признаков, как низкорослость, черепно-лицевые аномалии, угасание функции яичников, аутоиммунное заболевание щитовидной железы [5, 9]. В теломерном псевдоаутосом-

ном участке хромосомы X pter 22.32 картирован ген гомеобокса SHOX (short stature homeobox), мутации которого ведут к нарушению роста и аномалиям скелета [10].

В зависимости от кариотипа в целом, а также размера делеции короткого плеча хромосомы X (отсутствие всего короткого плеча, наличие терминальной или интерстициальной делеции) фенотип девочек с синдромом Шерешевского — Тернера варьирует от полного проявления синдрома до стертой клинической картины. Спектр клинических проявлений синдрома Шерешевского — Тернера очень разнообразен (табл. 1). Классический фенотип наиболее часто проявляется у пациентов с потерей всей хромосомы X (кариотип 45, X) или делецией (полной или частичной) короткого плеча хромосомы X. Многие исследователи описывают различные кариотипы у пациентов с мозаичной формой синдрома и/или различными структурными аномалиями хромосомы X: изохромосома по коротким и длинным плечам; полные или частичные делеции короткого или длинного плеча; X-аутосомные транслокации; маркерная и кольцевая хромосомы. В табл. 2 приведены различные варианты кариотипов, обнаруженные у пациентов с синдромом Шерешевского — Тернера, включая описанный в данной публикации случай (№ 17) [1–4, 11, 12]. Использование молекулярно-цитогенетических методов исследования в диагностике синдрома Шерешевского — Тернера с записью результатов в соответствии с современной международной номенклатурой стандартизации цитогенетических исследований [13], позволяет составить полный список вариантов кариотипов при синдроме Шерешевского — Тернера (см. табл. 2).

Таблица 1. Клинические признаки у пациентов с классической формой синдрома Шерешевского—Тернера и у пробанда

Клинические признаки синдрома Шерешевского—Тернера	Наличие признака у пробанда (+)
Низкий рост	+
Нарушение функции гонад:	
половой инфантилизм	–
первичная аменорея	–
вторичная аменорея	–
нарушение ритма менструального цикла	–
бесплодие	–
гонадобластома	–
Неполное развитие вторичных признаков:	
отсутствие железистой ткани молочных желез	–
недоразвитие сосков	+
отсутствует оволосение лобка	–
Черепно-лицевые и соматические микроаномалии:	
отек кистей и стоп при рождении	–

Таблица 1. Клинические признаки у пациентов с классической формой синдрома Шерешевского—Тернера и у пробанда (продолжение)

Клинические признаки синдрома Шерешевского—Тернера	Наличие признака у пробанда (+)
короткая шея	—
крыловидная складка на шее	—
низкая линия роста волос на затылке	+
высокий и широкий лоб	+
гипертелоризм глазных щелей	+
антимонголоидный разрез глазных щелей	+
эпикант	—
птоз	—
ретрогения	—
микрогнатия	—
низко расположенные ушные раковины	+
деформированные ушные раковины	—
широкая щитовидная грудная клетка	+
воронкообразная грудная клетка	—
гипертелоризм сосков	+
гипоплазия сосков	+
синдактилия	+
клинодактилия мизинцев	+
гипоплазия или гипертрофия ногтевых пластин	+
Скелетные аномалии:	
сколиоз	+
кифоз	—
лордоз	—
вальгусная деформация локтевых/коленных суставов	—
укорочение пястных костей	—
аномалии ребер	—
аномалии длинных трубчатых костей	—
узкое высокое арковидное небо	+
плоскостопие продольное/поперечное	+
остеопороз	—
Сердечно—сосудистые нарушения:	
дефект межжелудочковой перегородки	—
коарктация аорты	—
дилатация правого желудочка	+
пролапс митрального клапана	+
артериальная гипертензия	—
брадиаритмия	+
Почечная патология:	
удвоение почки и/или мочеточников	—
подковообразная почка	—
гипоплазия	—

Таблица 1. Клинические признаки у пациентов с классической формой синдрома Шерешевского—Тернера и у пробанда (окончание)

Клинические признаки синдрома Шерешевского—Тернера	Наличие признака у пробанда (+)
пиелюэктазия	—
гидронефроз	—
Эмоционально-волевые проявления:	
подчиняемость	—
узость интересов	—
ограниченность абстрактного мышления	—
ограниченность продуктивности мышления	—
Дефицит внимания	+
повышенная истощаемость когнитивных функций	+
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы:	
гипотиреоз	—
тиреоидит	—
Другие:	
умственная отсталость	—
гиперпигментация кожи	—
пигментные невусы	—
гипертрихоз	+
непереносимость глюкозы	—
гиперлипидемия	—
рак толстой кишки	—
нейробластома	—
ювенильный ревматоидный артрит	—
гипермобильность мелких суставов	+
гипотония новорожденных	+
снижение остроты зрения	—
снижение слуха	—
поперечная ладонная складка	—
изменение дерматоглифики (дистальное смещение трирадиуса)	—
сахарный диабет у родственников	—
эпилепсия	—

Среди структурных аномалий хромосомы X в 23% случаев встречается кольцевая хромосома X [11] с различными точками разрыва, как в регулярной, так и в мозаичной форме при нормальной клеточной линии. В настоящей работе представлен случай мозаичной формы синдрома Шерешевского — Тернера с присутствием трех аномальных клеточных линий, включая кольцевую хромосому X.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕБЕНКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Девочка 8 лет, родилась от второй беременности, протекавшей на фоне приема алкоголя и курения ма-

тери. Роды состоялись на 37-й неделе беременности с асфиксией плода. Масса тела при рождении 1990 г (<3-го перцентиля), длина тела 44 см (<3-го перцентиля), оценка по шкале Апгар — 6–8 баллов. Выписана из родильного дома с диагнозом: хроническая внутриутробная гипоксия, гипоксическое поражение ЦНС, недоношенность 2-й степени. На грудном вскармливании находилась до 2 мес жизни. Раннее моторное развитие без отклонений. Со слов родственников, девочка всегда отставала в росте от сверстников. В родословной — сахарный диабет I и II типов по отцовской линии пробанда: у отца, бабушки и прабабушки.

Таблица 2. Различные варианты кариотипов, обнаруженные у пациентов с синдромом Шерешевского—Тернера, по данным литературы

№	Варианты кариотипов у пациентов с синдромом Шерешевского—Тернера
1	45,X
2	45,X/46,XX
3	45,X/47,XXX
4	45,X/47,XXX/46,XX
5	45,X/47,XXX/48,XXXX
6	45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX
7	45,X/46,X,psu dic(Y)(q11.2)
8	46,X,+mar (der X)
9	45,X/46,X,+mar (der X)
10	45,X/46,X,del(X)(p)
11	45,X/46,X,del(X)(q)
12	45,X/46,X,del(X)(q23)
13	46,X, del(X)(p)
14	46,X,r(X)
15	45,X/46,X,r(X)
16	45,X/46,X,r(X)(p22.3q28)
17	45,X/46,X,r(X)(p21q25)/46,XX
18	mos 45,X/46,X,ter rea(X;X)(p22.3;p22.3)
19	mos 46,X,del(X)(p22.1)[35]/45,X [19]/46,X,r(X)(p22.1q28)[6]
20	46,X,der(X)(pter→q21.1::p11.4→pter)/45,X
21	46,X,i(X)(q10)
22	45,X/46,X,i(X)(q10)
23	45,X/46,X,i(X)(q10)/46,XX
24	45,X/47,XX,i(X)(q10)/46,XX
25	46,X,i(X)(p10)
26	45,X/46,X,i(X)(p10)
27	45,X/46,X,i(X)(p10)/46,XX
28	45,X/47,XX,i(X)(p10)/46,XX
29	45,X/46,X,idic(Y)
30	45,X/46,X,idic(Yp)
31	45,X/46,XY
32	45,X/47,XYX
33	45,X/47,XYX/46,XY
34	45,X/46,X,del(Y)(q)
35	45,X/46,X,dic(Y)

У пробанда при поступлении в клинику отмечалась выраженная задержка физического развития: низкий рост — 115 см (<3-го перцентиль), масса тела 23 кг (25-й перцентиль). Обращали внимание щитовидная грудная клетка, гипертелоризм и гипоплазия сосков, гипертелоризм и антимонголоидный разрез

глазных щелей, высокий и широкий лоб, узкое и высокое арковидное небо; маленькие, низко расположенные ушные раковины, низкая линия роста волос на затылке, гипертрихоз в области плеч и предплечий, сколиоз поясничного отдела, клинодактилия мизинцев, незначительная синдактилия кистей, ги-

пермобильность мелких суставов, поперечное плоскостопие, гипоплазия ногтевых пластин на III — V пальцах стоп. При обследовании обнаружены пролапс митрального клапана, дилатация правого желудочка, брадиаритмия. Щитовидная железа и органы малого таза, по данным ультразвукового исследования, были в норме. Костный возраст соответствовал паспортному. Отмечалось проявление синдрома дефицита внимания, а также повышенная истощаемость когнитивных функций.

Учитывая выраженную задержку физического развития и микроаномалии развития, девочке было показано проведение цитогенетического исследования. Анализ кариотипа осуществлялся на препаратах метафазных хромосом, которые получали из лимфоцитов периферической крови, культивируемых в условиях *in vitro* полумикрометодом в соответствии со стандартной процедурой [1, 14]. Хромосомные препараты анализировали под световым микроскопом Аxiophot при увеличении 1125 с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине (GTG- и CBG-методы). Молекулярно-цитогенетическую FISH-диагностику (флюоресцентная *in situ* гибридизация) проводили по ранее описанной методике с использованием хромосомо- и сайтспецифичных ДНК-зондов для хромосомы X [15, 16]. MCB¹ FISH проводили в соответствии с ранее описанными протоколами [2, 17, 18]. Препараты с метафазными и интерфазными клетками анализировали под флюоресцентным микроскопом Aristoplan с соответствующим набором фильтров при увеличении 1125 по ранее описанному протоколу [15, 19]. Запись цитогенетического и молекулярно-цитогенетического диагноза проводилась в соответствии с международной номенклатурой стандартизации цитогенетических исследований [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных цитогенетических исследований установлен кариотип: 45, X [18]/46, X,+r (X) [11]/46, X,+dicr (X) [1]. Известно, что девочки с мозаичной формой синдрома Шерешевского — Тернера при наличии клона клеток с нормальным кариотипом, который цитогенетическими методами мы не обнаружили, имеют стертую клиническую картину синдрома [1, 2]. В отличие от клинических проявлений классической формы (см. табл. 1) фенотип синдрома Шерешевского — Тернера с кольцевой хромосомой X в зависимости от размера делеций как короткого, так и длинного плеча, а также формы мозаицизма (включая нормальный клон) может быть различным. В приведенном наблюдении у ребенка отмечались не все признаки синдрома Ше-

решевского — Тернера (см. табл. 1). Все пациенты с кольцевой хромосомой X, о которых сообщалось в литературе, имеют низкий рост, который отмечен у нашей пациентки. В некоторых случаях, в зависимости от размеров утраченных хромосомных участков кольцевых хромосом, наблюдаются умственная отсталость, врожденный порок сердца, синдактилия [20]. В представленном нами случае у ребенка выявлены синдактилия кистей, пролапс митрального клапана, дилатация правого желудочка, брадиаритмия. Уровень интеллектуального развития соответствовал возрастной норме.

Для обнаружения нормального клона клеток, определения доли мозаичных клеточных линий, а также выявления потери хромосомных участков в кольцевой хромосоме X было рекомендовано проведение молекулярно-цитогенетического исследования (FISH и MCB FISH) с использованием хромосомоспецифичного и сайтспецифичных ДНК-зондов на хромосому X.

Кариотип ребенка после проведения FISH-исследования на метафазных хромосомах лимфоцитов периферической крови был следующим:

45, X.ish (DXZ1 —) [71]/46, X,+r.ish r (X) (DXZ1+) [28]/46, X,+mar.ish der (X) (p11.1q11.1) (DXZ1+) [1],

а на интерфазных ядрах —

nuc ish Xcen (DXZ1x1) [631]/Xcen (DXZ1x2) [337]/Xcen (DXZ1x3) [32].

В результате проведенных цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований на метафазных хромосомах был обнаружен клон клеток с потерей всей хромосомы X, клон клеток с кольцевой хромосомой X и другой клон клеток с дицентрической кольцевой хромосомой X. При цитогенетическом (30 клеток) и молекулярно-цитогенетическом (100 клеток) исследованиях метафаз мы не обнаружили нормальную клеточную линию с кариотипом 46, XX. В одной метафазе при FISH-исследовании была выявлена маркерная хромосома der X.

Для обнаружения нормальной клеточной линии 46, XX был использован околоцентромерный ДНК-зонд на хромосому X. При интерфазном анализе большого количества клеток (1000) мы выявили дополнительную к результатам цитогенетического исследования клеточную линию с тремя сигналами на хромосоме X — 3,2% (рис. 1). В 33,7% интерфазных клеток были обнаружены два сигнала, маркирующие центромеру хромосомы X. Второй (в одной клеточной линии) и третий (в другой клеточной линии) сигналы, возможно, маркировали кольцевую или нормальную хромосому X (см. рис. 1). В подобных случаях FISH-исследование необходимо проводить на дифференцированных клетках различных тканей (клетки буккального эпителия, фибробласты кожи и др.) [2].

С целью установления потери хромосомного ма-

¹ Multicolor banding, многоцветное окрашивание.

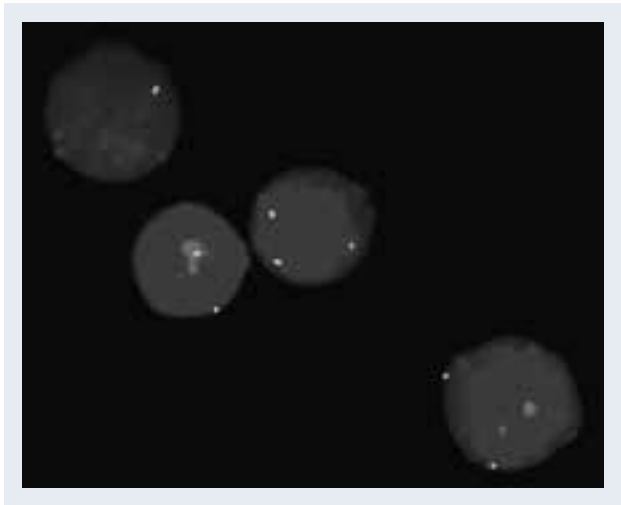


Рис. 1. Молекулярно-цитогенетическая диагностика мозаицизма с помощью интерфазного анализа методом FISH с использованием околоцентромерного ДНК зонда на хромосому X.

Видны 1, 2, 3 сигнала, маркирующих хромосому X.

териала в кольцевой хромосоме X был использован современный высокотехнологичный метод MCB FISH с использованием проб, состоящих из последовательностей ДНК различных участков хромосомы X (рис. 2). В результате исследования были обнаружены клетки с одной кольцевой хромосомой X (см. рис. 2, а) и двумя дицентрическими кольцевыми хромосомами X (см. рис. 2, б). С помощью метода MCB FISH у пробанда были выявлены делеции в участках p22.1 — pter и q23 — qter хромосомы X, подтвержденные сайтспецифичными ДНК-зондами. Таким образом, были подтверждены точки разрыва при образовании кольцевой хромосомы X как p22.1q23. Это исследование во всех клетках показало делецию гена гомеобокса SHOX, локализованного в участке Xp22.32, ответственного за низкий рост, аномалии скелета и черепно-лицевые аномалии, которые имеют место у ребенка в нашем случае, а также потерю Xp22.1 в критическом участке синдрома Шерешевского — Тернера.

Таким образом, с помощью цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов исследования у девочки выявлена мозаичная форма синдрома Шерешевского — Тернера с кольцевой хромосомой X и отсутствием нормального клона клеток. После установленного диагноза эндокринологом было рекомендовано лечение препаратом гормона роста — соматотропином (генно-инженерным, синтезированным с помощью рекомбинантных технологий), идентичным гормону роста человека (из расчета 0,06 мг на 1 кг массы тела в сутки = 1,38 мг). Назначенное лечение позволит добиться увеличения роста пациентки. По достижении возраста 12–13 лет реко-

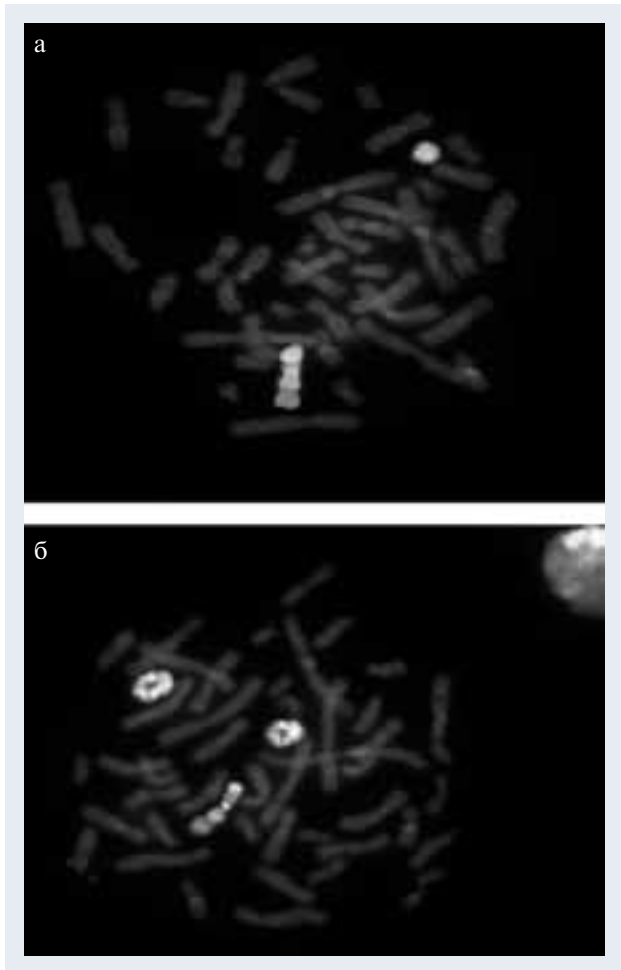


Рис. 2. Молекулярно-цитогенетическая диагностика кольцевой хромосомы X с помощью метода MCB.

а — метафазная пластинка с кольцевой и нормальной хромосомами X; б — метафазная пластинка с двумя дицентрическими кольцевыми и нормальной хромосомами X.

мендовано лечение эстрогенами. К сожалению, данное лечение не предупреждает развития остеопороза и повышенного риска переломов. Тем не менее ранний диагноз синдрома Шерешевского — Тернера дает возможность проведения своевременной эффективной симптоматической терапии.

Следует подчеркнуть, что использование классического цитогенетического и эффективных молекулярно-цитогенетических исследований (FISH и MCB FISH) обеспечило постановку корректного диагноза и назначение ребенку симптоматического лечения. Цитогенетический и молекулярно-цитогенетический диагнозы при определении доли клеточных клонов, а также определение потери хромосомных участков в кариотипе больного с синдромом Шерешевского — Тернера способствуют повышению уровня медико-генетического консультирования семьи и своевременному лечению ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Ростов-на-Дону: РГМУ 1999; 192.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Медицинская цитогенетика. М: Медпрактика-М 2006; 300.
3. Sybert V.P., McCauley E. Turner's syndrome. *New Eng J Med* 2004; 12: 351: 1227—1238.
4. Lacka K. Turner's syndrome — correlation between karyotype and phenotype. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 6: 986—993.
5. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Генетика репродукции. Киев: Ферзь-ТА 2008; 652.
6. Бужиевская Т.И., Выговская Т.В. Анеуплоидия у человека (факты и гипотезы). Цитология и генетика 1990; 24: 66—72.
7. Frias J.L. Davenport M.L. Committee on Genetics, and Section on Endocrinology. *Pediatrics* 2003; 111: 692—702.
8. Matzuk M.M., Lamb D.J. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 41—49.
9. Zinn A.R., Tonk V.S., Chen Z. et al. Evidence for a Turner syndrome locus on loci Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1757—1766.
10. Rao E., Weiss B., Fukami M. et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54—63.
11. Collins A.L., Cockwell A.E., Jacobs P.A., Dennis N.R. A comparison of the clinical and cytogenetic findings in nine patients with a ring (X) cell line and 16 45,X patients. *J Med Genet* 1994; 31: 528—533.
12. Elsheikh M., Dunger D.B., Conway G.S., Wass J.A. H. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120—140.
13. ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature). *Cytogenetics and Cell Genetic*. Ed: Shaffer, M.L. Slovak, L.J. Campbell. KARGER, 2009; 138.
14. Hungerford D.A. Leukocytes culture from small inocula of whole blood and preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Technol* 1965; 40: 333—338.
15. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. *Focus* 1994; 16: 4: 115—116.
16. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Soloviev I.V. et al. Original collection of DNA probes for preimplantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal anomalies by FISH. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in the mother. Present state and perspective. Eds. M. Macek, D.W. Bianchi, H. Cucle. 2002; 275—283.
17. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М: Медпрактика-М 2008; 300.
18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kirillova E.A. Yurov Y.B. First case of del (1)(p36.2p33) in a fetus delivered stillborn. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1092—1093.
19. Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G. et al. High resolution multicolor fluorescence in situ hybridization using cyanine and fluorescein dyes: ultra rapid chromosome detection by directly fluorescently-labeled alphoid DNA probes. *Hum Genet* 1996; 9: 390—398.
20. Grompe M., Rao N., Elder F.F. et al. 45,X/46,X,+r(X) can have a distinct phenotype different from Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 1: 39—43.

Поступила 07.02.11

Нобелевские лауреаты 2011 года в области медицины

Нобелевская премия за 2011 год по медицине присуждена Жюлю Хоффману и Брюсу Бётлеру за работы по изучению активации врожденного иммунитета, а также Ральфу Штайнману за открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретённого иммунитета.

Жюль Альфонс Хоффман — французский иммунолог и цитолог родился в городе Эхтернах в Люксембурге 2 августа 1941 года. Закончил Страсбургский университет. В 1973—1974 годах занимался постдокторской работой в Марбургском университете в Германии. С 1964 года работает во французском Национальном центре научных исследований. В 1974 году он стал руководителем научно-исследовательских работ Центра. В 1978—2005 годы он занимал должность директора отделения «Иммунные ответы и их протекание у насекомых». В период с 1993 по 2005 год он также руководил Институтом молекулярной и клеточной биологии в Страсбурге. Является членом нескольких академий, среди которых немецкая Леопольдина, Французская академия наук, Европейская Академия, ЕМВО, Американская академия искусств и наук. Кроме того, Хоффман с 2006 года является иностранным членом Российской академии наук. В 2007—2008 годах возглавлял академию наук Франции.

Брюс Алан Бётлер родился в 1957 году в Чикаго, одним из четверых детей в семье известного гематолога и генетика Эрнеста Бётлера (1928—2008), чьи родители с принятием Нюрнбергских расовых законов в 1935 году были вынуждены бежать из Германии и осели в Милуоки. Учился в Калифорнийском и Чикагском университетах. Работал в различных американских университетах. С 2000 года работает в должности профессора и заведующего кафедрой генетики в Исследовательском институте Скриппс (Калифорния).

В 1996 году в своей работе Хоффман обнаружил ген, который отвечает за иммунную реакцию при инфицировании грибковыми микроорганизмами. Брюс Бойтлер работал над этой же проблемой. Он изучал жизнедеятельность мышей и их реакцию на безвредные бактерии. В 1998 году он обнаружил ген, который отвечает за противостояние этим бактериям. Выяснилось, что ген, обнаруженный Бойтлером, соответствует гену, обнаруженному в более ранней работе его коллегой Хоффманом.

Ральф Мэрвин Штайнман (1943 — 2011) — американский иммунолог и цитолог канадского происхождения. Родился в Монреале. В 1968 году окончил Медицинскую школу Гарвардского университета. После этого работал в области физиологии клетки и иммунологии в Рокфеллеровском университете. В 1973 году, работая в лаборатории Занвила Кона, Ральф Штайнман впервые описал дендритные клетки и собственно ввёл в научный обиход сам этот термин. Он объяснил роль дендритных клеток кожи, кишечного тракта и полости носа как первую линию защиты против некоторых бактерий. В 1998 году Штайнман был назначен директором Центра по исследованию иммунологии и иммунопатологии имени Кристофера Бруна. 30 сентября 2011 года за несколько часов до принятия нобелевским комитетом решения о присуждении премии Ральф Штайнман скончался от рака поджелудочной железы в возрасте 68 лет. Несмотря на принцип прижизненного присуждения нобелевских премий, Ральфу Штайнману премия будет присуждена посмертно «за открытие дендритных клеток и их роли в адаптивном иммунитете». Является первым и пока единственным в мире лауреатом нобелевской премии награждённым посмертно.