

СОЧЕТАНИЕ МОЗАИЧНОЙ ТРИСОМИИ ХРОМОСОМЫ 14 И НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА У РЕБЕНКА: СЛОЖНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Колотий А.Д.^{1,2}, Яблонская М.И.¹, Юров Ю.Б.^{1,2}, Куринная О.С.^{1,2}, Кравец В.С.^{1,2}, Юров И.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2}

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru

Диагностика случаев сочетания двух генетических синдромов и/или аномалий у детей с нарушением психического и физического развития сопряжена с определенными трудностями в клинической и лабораторной практике. Приведено описание ребенка в возрасте 3 лет с задержкой психоречевого и физического развития, аномальной пигментацией кожи и комплексом микроаномалий развития, у которого было выявлено сочетание мозаичной трисомии хромосомы 14 и нейрофиброматоза 1-го типа. По результатам молекулярно-цитогенетического исследования трисомия хромосомы 14 выявлена в виде дицентрической изохромосомы *idic(14)(p11.2)* в 6,5% лимфоцитов периферической крови и не наблюдалась в клетках буккального эпителия. Полное секвенирование экзома выявило гетерозиготную патогенную мутацию *c.5488C>T:p.Arg1830Cys* в гене *NF1*, подтвердившую наличие нейрофиброматоза 1-го типа. Сложности диагностики заключались в том, что при цитогенетическом исследовании кариотип у пробанда был нормальным, хотя дополнительные клинические проявления, в частности кожные изменения, не свойственные нейрофиброматозу, позволяли предположить возможную хромосомную аномалию. Последующее выявление с помощью молекулярного кариотипирования крупных мозаичных дупликаций в хромосоме 14 у пробанда послужило поводом для проведения повторного «обратного» кариотипирования при анализе большого числа клеток (100 метафаз), позволившего обнаружить мозаичную хромосомную аномалию и подтвердить ее методом FISH. Кариотипы родителей были нормальными. У матери пробанда обнаружена хромосомная нестабильность. Случаи моногенных синдромов, при которых наблюдаются дополнительные клинические проявления, требуют применения персонифицированного подхода к диагностике с использованием полного арсенала современных диагностических методов исследования для выявления аномалий генома, в том числе хромосомного мозаицизма низкого уровня. Помимо сочетания двух синдромов, интерес представляет гетерохроматиновый вариант 14qh-, возникший *de novo* у пробанда и, вероятно, имеющий связь с наличием изохромосомы 14 в соматических клетках.

Ключевые слова: мозаичная трисомия хромосомы 14, нейрофиброматоз 1-го типа, «обратное» кариотипирование, молекулярное кариотипирование, FISH исследование.

COMBINATION OF MOSAIC TRISOMY 14 CHROMOSOME AND TYPE I NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD: CHALLENGES OF GENETIC DIAGNOSTICS

Kolotii A.D.^{1,2}, Yablonskaya M.I.¹, Yurov Y.B.^{1,2}, Kurinnaia O.S.^{1,2}, Kravets V.S.^{1,2}, Iourov I.Y.^{1,2,3}, Vorsanova S.G.^{1,2}

¹Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National University, Moscow;

²Mental Health Research Center, Moscow;

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru

Diagnosis of combination of two different genetic syndromes and/or anomalies in children with mental retardation and developmental delay is often connected with difficulties in clinical and laboratory practices. We report a 3-year-old child with developmental delay and mental retardation, anomalous skin pigmentation, and developmental microanomalies, who had a combination of mosaic chromosome 14 trisomy and neurofibromatosis type 1. Molecular cytogenetic analysis revealed mosaic chromosome 14 trisomy in the form of dicentric isochromosome *idic(14)(p11.2)* in 6,5% of blood lymphocytes, but was not found in buccal cells. Whole-exome sequencing detected heterozygous pathogenic mutation *c.5488C>T:p.Arg1830Cys* in *NF1* gene, and this finding confirmed

neurofibromatosis type 1. The difficulties of diagnosis consisted of normal results of standard karyotyping, but some additional clinical features, particularly skin alterations, which are not usually found in neurofibromatosis, made us suspect possible chromosomal anomaly. Subsequent detection of large duplications in chromosome 14 by means of molecular karyotyping was the reason of «reverse» karyotyping with analysed 100 metaphase cells, which let us detect mosaic chromosomal anomaly, later confirmed by FISH. Parents' karyotypes were normal, except chromosomal instability in proband's mother. Cases of monogenic syndromes with additional clinical manifestations need personalized approaches in diagnosis using full set of comprehensive methods of research to detect genome anomalies, including low-level chromosomal mosaicism. It's a matter of interest that besides the combination of these two syndromes had chromosomal variant 14ph- that arose *de novo* in the child and is possibly associated with the presence of isochromosome 14 in somatic cells.

Keywords: mosaic chromosome 14 trisomy, neurofibromatosis type 1, «reverse» karyotyping, molecular karyotyping, FISH analysis.

Сочетание двух генетических синдромов и/или аномалий встречается достаточно редко. Как правило, в подобных случаях один из синдромов имеет высокую частоту в популяции. Среди моногенных синдромов, которые описаны в комплексе с хромосомными аномалиями, одним из наиболее частых является нейрофиброматоз. В литературе имеются описания случаев сочетания нейрофиброматоза и других генетических синдромов, включая частые хромосомные синдромы [1–3]. Нейрофиброматоз 1-го типа является частым, хорошо изученным моногенным синдромом с аутосомно-доминантным типом наследования и частотой 1:2500 [4]. Заболевание обусловлено мутациями в гене-супрессоре опухолей *NF1*, который локализуется в перичентромерном регионе длинного плеча хромосомы 17 (17q11.2) и кодирует белок нейрофибромин [4]. Клинические характеристики синдрома включают в себя пятна на коже цвета «кофе с молоком», веснушки в кожных складках и множественные доброкачественные новообразования радужной оболочки глаза – нейрофибромы и гамартомы [5]. Симптомокомплекс может также затрагивать костную и сердечно-сосудистую системы, когнитивную и поведенческую сферы, физическое развитие, у некоторых больных обнаруживают как доброкачественные, так и злокачественные опухоли [4]. Примерно половина случаев нейрофиброматоза 1-го типа возникает *de novo*.

Различные хромосомные аномалии также встречаются с нейрофиброматозом [1, 3]. Трисомия хромосомы 14 (в виде дополнительной хромосомы или дупликации длинного плеча) встречается у живорожденных исключительно в мозаичной форме и является одной из редких хромосомных аномалий с неизвестной частотой. Наиболее распространенными признаками мозаичной трисомии хромосомы 14 служат задержка физического и психомоторного развития, широкая спинка носа, деформированные или низко расположенные ушные раковины, микрогнатия, короткая шея и врожденные пороки сердечно-сосудистой системы и почек [6]. У ребенка, которого мы представляем, имелись клинические признаки нейрофиброматоза и хромосомной аномалии.

При проведении клинической диагностики детям с задержкой психоречевого, психомоторного и физического развития встречаются случаи, когда симптомокомплекс ребенка

не всегда соответствует определенному генетическому синдрому, при этом дополнительные клинические проявления заставляют использовать несколько, если не все, современные лабораторные методы диагностики аномалий генома. Особенно сложны для выявления мозаичные хромосомные аномалии низкого уровня (5–10%), которые могут оставаться невыявленными при цитогенетических исследованиях. В статье представлен случай сложной диагностики с последовательным применением различных методов исследования. Мы представляем девочку, у которой присутствовали две генетические аномалии: моногенный синдром – нейрофиброматоз 1-го типа – и хромосомная аномалия – мозаичная трисомия хромосомы 14.

Цель исследования: показать эффективность применения совокупности методов генетической диагностики на примере сочетания у ребенка моногенного синдрома и хромосомной аномалии, а также продемонстрировать сложности диагностики в клинической практике.

Материал и методы исследования

Обследована девочка в возрасте 3 лет с задержкой физического и психоречевого развития, макрокранией, аномалиями сердечно-сосудистой системы, малыми аномалиями развития (МАР), пигментными пятнами на коже.

Цитогенетический анализ проводился на препаратах метафазных хромосом при использовании дифференциального окрашивания их по длине (GTG- и CBG-окрашивание), полученных путем культивирования лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной методикой [7]. Результаты кариотипа представлены с применением Международной номенклатуры цитогенетики человека (ISCN, 2016) [8]. Молекулярное кариотипирование проводили согласно ранее описанному протоколу при использовании SNP/олигонуклеотидной микроматрицы с разрешением не менее 1 тысячи пар нуклеотидов (пн) (Affymetrix). Оценка результатов проводилась с помощью ранее разработанной оригинальной биоинформатической технологии [9]. FISH исследования осуществлялись на препаратах лимфоцитов периферической крови и буккального эпителия с использованием специфического ДНК зонда на участок 14q13 и центромерного ДНК зонда на хромосомы 14/22 из коллекции лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю.Б. Юрова ФГБНУ НЦПЗ по ранее описанным протоколам [10, 11]. Полное секвенирование экзона проведено по стандартным методикам [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое описание пациента

Обследована девочка в возрасте 3 лет, родившаяся на 36-й неделе беременности от вторых родов. При рождении масса пробанда составляла 4100 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале

Апгар – 8/9 баллов. Раннее (до настоящего обследования) моторное развитие ребенка, со слов матери, протекало в соответствии со скорректированным возрастом. На момент обследования отмечены следующие клинические проявления: задержка физического, психоречевого развития, макрокrania, мышечная гипотония. Наблюдаются следующие МАР: выступающий лоб, гипертелоризм глазных щелей, широкая уплощенная переносица, низко расположенные диспластичные ушные раковины, короткая шея, поперечная ладонная борозда слева, частичная синдактилия II–III пальцев стоп. Обращало на себя внимание наличие пигментации кожных покровов в виде пятен цвета «кофе с молоком» (рис. 1а) и гиперпигментированных полос, расположенных по линиям Блашко (рис. 1б).

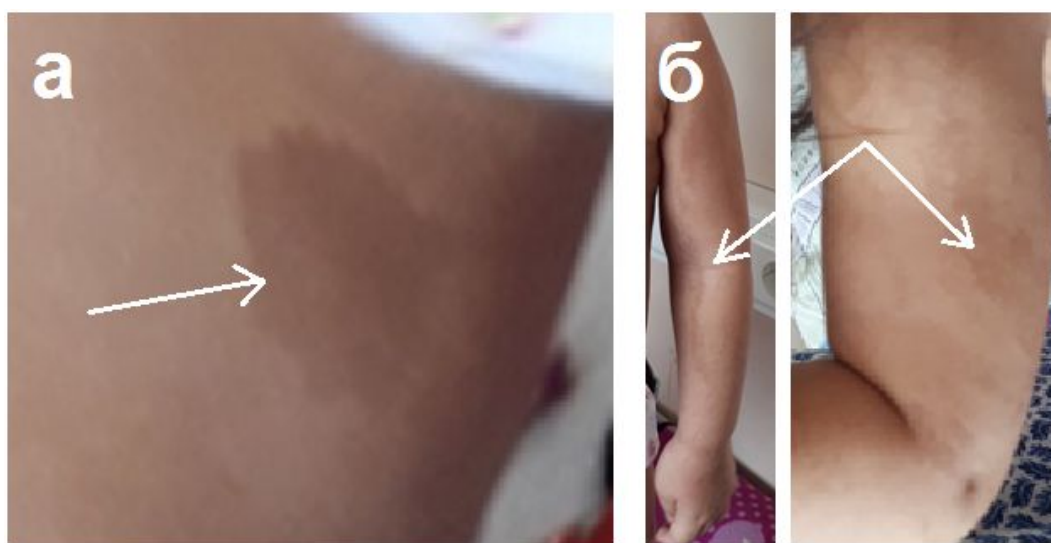


Рис. 1. Кожные проявления у ребенка: (а) – пятно цвета «кофе с молоком», (б) – полосы гиперпигментации, расположенные по линиям Блашко

На магнитно-резонансной томограмме головного мозга выявлены признаки расширения периваскулярных пространств и венозная мальформация в левой лобной области (рис. 2). У пробанда были выявлены врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы: аневризма межпредсердной перегородки, стеноз правой ветви легочной артерии. По результатам УЗИ обнаружены гепатомегалия, удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки. У девочки выявлены остеопороз, отставание костного возраста.

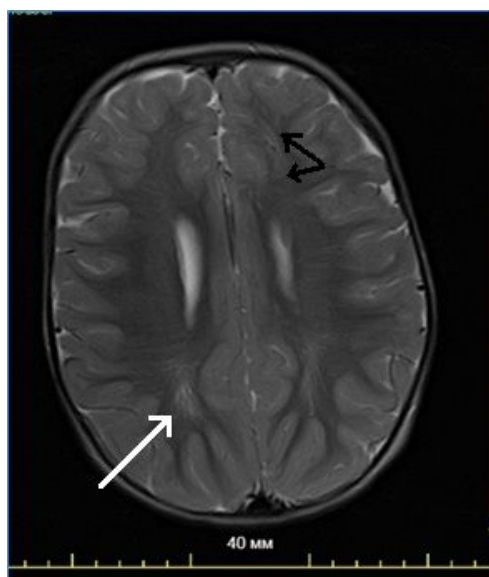


Рис. 2. МРТ головного мозга пробанда, сагиттальная проекция, режим T2:
белая стрелка – расширенные периваскулярные пространства;
черные стрелки – венозная мальформация левой лобной области

На момент рождения ребенка возраст матери составлял 29 лет, возраст отца – 26 лет; случай рождения ребенка в семье – спорадический.

На основании совокупности фенотипических проявлений в первую очередь исключалось сочетание нейрофиброматоза 1-го типа (ОМIM:162200) (пятна цвета «кофе с молоком», макрокrania, задержка психоречевого развития) и синдрома Блоха–Сульцбергера (ОМIM:308300) (гиперпигментация, расположенная полосами по линиям Блашко, задержка физического и психоречевого развития).

Результаты генетических исследований

Кариотип лимфоцитов периферической крови ребенка – 46,XX. Полное секвенирование экзона выявило гетерозиготную патогенную миссенс-мутацию (с.5488C>T:p.Arg1830Cys:NM_000267) в гене *NF1*. По сведениям литературы, данная мутация ранее была идентифицирована у 14 пациентов из 6 неродственных семей с «легкими» проявлениями нейрофиброматоза 1-го типа без неврологических костных нарушений и нейрофибром [13]. У родителей девочки мутации не обнаружены. Патогенных, вероятно патогенных мутаций и вариантов нуклеотидной последовательности с неопределенной клинической значимостью в гене *IKBKG*, ассоциированном с синдромом Блоха–Сульцбергера, не выявлено. Методом MLPA не было обнаружено часто встречающейся делеции в гене *IKBKG*. Таким образом, на основании проведенного ДНК-исследования был подтвержден диагноз нейрофиброматоза 1-го типа и исключен синдром Блоха–Сульцбергера (недержание пигмента). На основании совокупности таких клинических признаков у пробанда, как пигментация, не

свойственная нейрофиброматозу, в виде пигментных полос, расположенных по линиям Блашко, задержка психоречевого развития, комплекс микроаномалий развития, пробанду было проведено молекулярное кариотипирование с высоким разрешением (от 1000 пн), выявившее крупные мозаичные дупликации: 14q12q21.1 размером 16931514 пн и 14q24.3q32.33 размером 32404026 пн. Было предположено наличие мозаичной трисомии хромосомы 14, что явилось основанием для проведения повторного («обратного») кариотипирования. Повторное цитогенетическое исследование пробанда выявило мозаичную трисомию по хромосоме 14 в виде дупликации одного из гомологов и образования изохромосомы 14 по длинному плечу в 5 из 100 проанализированных метафаз (рис. 3а). Кариотип: 46,XX,i(14)(q10),9phqh[5]/46,XX,9phqh,14ph-[95]. В клетках с нормальным кариотипом в одном из гомологов хромосомы 14 наблюдался гетерохроматиновый вариант 14ph- в виде делеции короткого плеча (рис. 3б).

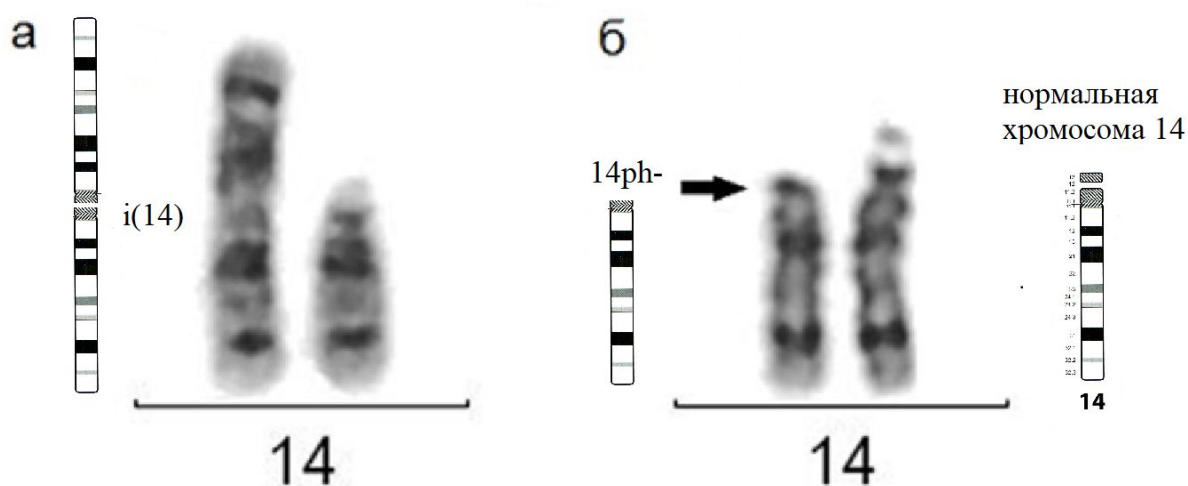


Рис. 3. Хромосомы 14 пробанда из разных клеточных линий и схематичное изображение хромосом: (а) изохромосома 14 и нормальный гомолог; (б) гомологи хромосомы 14, 14ph- указан стрелкой

Для уточнения доли мозаицизма было проведено FISH исследование с различными ДНК зондами на хромосому 14. С помощью сайтспецифичного ДНК зонда на участок 14q13 и при анализе метафаз было выявлено 5 из 170 клеток с изохромосомой 14 (3%) и 65 из 1000 клеток на основании анализа интерфазных ядер (6,5%) (рис. 4а, б).

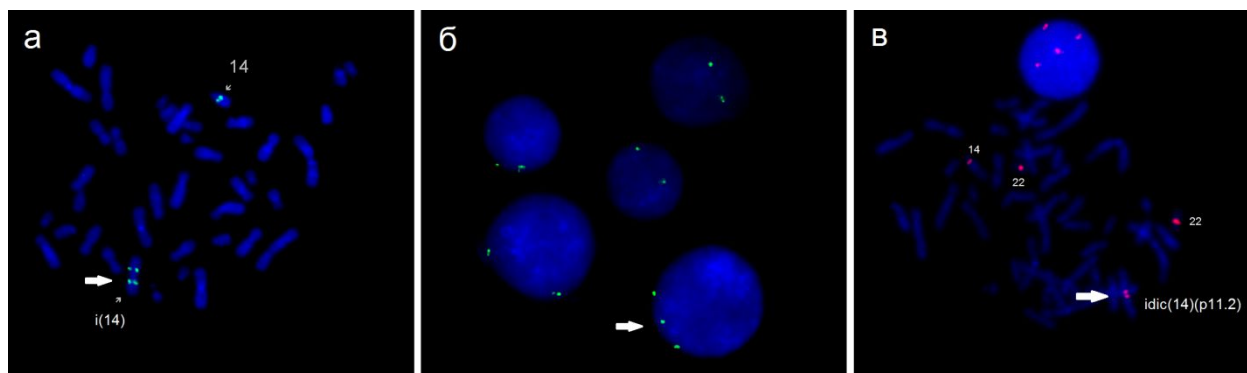


Рис. 4. Результаты FISH исследования клеток пробанда: (а) анализ метафаз с ДНК зондом на участок 14q13, стрелкой указана изохромосома 14; (б) интерфазный анализ с ДНК зондом на участок 14q13 – стрелкой указано ядро с тремя сигналами; (в) исследование с центромерным ДНК зондом на хромосомы 14 и 22 (D14Z1/D22Z1). Двойной сигнал в изохромосоме 14 указывает на то, что хромосома является дицентрической

Благодаря исследованию с центромерным ДНК зондом (D14Z1/D22Z1) было определено, что изохромосома 14 имеет две центромеры и, таким образом, является дицентрической – idic(14)(p11.2) (рис. 4в). Для выявления тканевого мозаицизма у пробанда было проведено FISH исследование клеток буккального эпителия, при котором наблюдались только нормальные клетки (исследовано 300 интерфазных клеток).

Было проведено цитогенетическое обследование родителей пробанда. У матери кариотип нормальный – 46,XX, однако была выявлена хромосомная нестабильность в виде численных и структурных аномалий аутосом. Кариотип отца также был нормальный с гетерохроматиновым вариантом в хромосоме 9 – 46,XY,9phqh. Следует отметить, что оба гомолога хромосомы 14 у матери и у отца имели короткие плечи и спутники, т.е. хромосома 14ph- у пробанда возникла *de novo*. Можно предположить, что с изохромосомой, возникшей в гаметогенезе у одного из родителей, произошла, по-видимому, диссоциация в последующих митотических делениях, что послужило причиной возникновения нормального клона клеток с хромосомой 14ph-, образованной от изохромосомы.

Механизмы, приводящие к возникновению изохромосом, вероятно, могут быть различными и до конца не исследованы. В литературе имеется описание образования изохромосомы 14 после диссоциации «нестабильной» робертсоновской 14/15 транслокации [14]. Этот случай, при котором возникла хромосома 14 с отсутствием короткого плеча (14ph-) из робертсоновской транслокации, может предполагать «нестабильность» акроцентрических хромосом с подобными изменениями. «Нестабильность» хромосомы может быть также обусловлена повреждением теломерного участка. Для проверки этого предположения было проведено FISH исследование с ДНК зондом на теломерные участки всех хромосом, которое

показало отсутствие теломерного сигнала в гомологе 14ph- в 4 из 50 проанализированных метафаз (8%), в то время как на гомологе со спутниками теломерный сигнал наблюдался всегда (рис. 5).

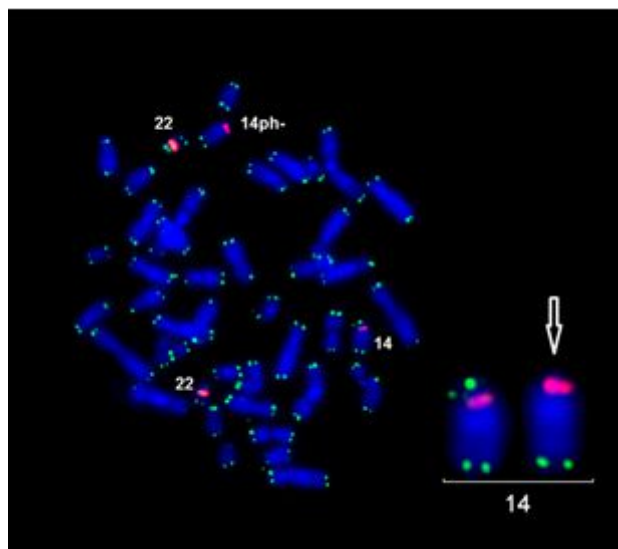


Рис. 5. FISH исследование мозаичной трисомии у пробанда с ДНК зондом на все теломерные участки всех хромосом (зеленые сигналы) и с центромерным ДНК зондом D14Z1/D22Z1 (красные сигналы): присутствие теломерного сигнала на коротком и длинном плечах и центромерного сигнала на хромосоме 14 (левый гомолог); отсутствие теломерного сигнала на коротком плече хромосомы 14 - 14ph- (правый гомолог, указан стрелкой)

При обследовании детей с идиопатической задержкой развития встречаются случаи различных вариантов гетерохроматиновых районов, в том числе и акроцентрических хромосом, при которых наблюдается уменьшение или отсутствие короткого плеча, как у нашего ребенка [7]. Учитывая «скрытый» мозаицизм по изохромосоме, как в представленном случае, детям с подобными хромосомными вариантами было бы целесообразно проведение дополнительных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований. Последнее время в практике медицинской цитогенетики возникла тенденция не отмечать гетерохроматиновые варианты хромосом при записи кариотипа, поскольку не доказано подтверждение их клинического значения и они создают, как считают многие врачи, некоторые неудобства при трактовке полученных результатов. Однако, как показывают многочисленные исследования [7] и приведенный случай, гетерохроматиновые варианты могут являться значимыми предикторами возникновения хромосомных аномалий и нестабильности, следовательно, указывать их в записи кариотипа необходимо.

Мы не обнаружили в литературе случаев сочетания нейрофиброматоза 1-го типа и мозаичной трисомии хромосомы 14. Однако имеются сведения о сочетании нейрофиброматоза 1-го типа как с другими моногенными наследственными заболеваниями, например с

туберозным склерозом [2], так и с хромосомной анеуплоидией, например с синдромом Дауна [1] и Шерешевского–Тернера [3].

У представленного нами случая наблюдались клинические проявления мозаичной трисомии хромосомы 14 и нейрофиброматоза 1-го типа, которые приведены в таблице.

Клинические проявления у пробанда, характерные для мозаичной трисомии хромосомы 14 и нейрофиброматоза 1-го типа

Клинические признаки	Мозаичная трисомия хромосомы 14	Нейрофиброматоз 1-го типа
Низкий рост	+	+
Задержка психоречевого развития	+	–
Макрокrania	+	+
Мышечная гипотония	+	–
Выступающий лоб	+	–
Гипертелоризм глазных щелей	+	+
Широкая уплощенная переносица	+	–
Низко расположенные диспластичные ушные раковины	+	+
Короткая шея	+	+
Микрогнатия	+	–
Пигментированные полосы, расположенные по линиям Блашко	+	–
Пятна цвета «кофе с молоком»	–	+
Венозная мальформация головного мозга	–	+
Остеопороз	+	–
Повышенная утомляемость, боли в ногах	–	+
Удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки	+	–

Выявленная у нашей девочки патогенная гетерозиготная миссенс-мутация в гене *NF1* (с.5488C>T:p.Arg1830Cys:NM_000267) приводит к «легкому» течению нейрофиброматоза 1-го типа, характеризующего наличием пигментных кожных пятен цвета «кофе с молоком», низким ростом, отсутствием нейрофибром и скелетных изменений [13]. Однако у пациентов, имевших этот вариант нуклеотидной последовательности в гене *NF1*, не наблюдалось когнитивных нарушений и задержки речевого развития, как у нашего пробанда. Необычным для нейрофиброматоза было и наличие на коже полос гиперпигментации, расположенных по линиям Блашко.

Аномалии пигментации кожи в виде гипер- и гипопигментированных полос и пятен являются характерными признаками мозаичных трисомий с участием различных хромосом и наиболее часто встречаются при мозаичных формах анеуплоидии хромосомы X, трисомии изохромосомы 12 по короткому плечу (синдром Паллистера–Киллиана) и трисомии хромосомы 14 [15]. При этом трисомная клеточная линия, как правило, ограничена клетками из

гиперпигментированной области кожи, тогда как в клетках из участков кожи без пигментации обычно не выявляют трисомных клеток [16]. Следует отметить, что при анализе обзора, включающего несколько десятков случаев мозаичной трисомии хромосомы 14, нарушения пигментации кожи зарегистрированы у 43% пациентов [6]. В представленном нами случае при FISH исследовании выявлен низкопроцентный мозаицизм в культивированных лимфоцитах периферической крови, а в клетках буккального эпителия не выявлено мозаичной трисомии хромосомы 14.

Некоторые публикации указывают на то, что доля трисомных клеток в культуре лимфоцитов и в фибробластах кожи может отражать иной уровень мозаицизма по сравнению с клетками других органов и тканей [7]. При анализе случаев мозаичной трисомии хромосомы 14 не было выявлено корреляции между долей трисомной клеточной линии в исследованиях и тяжестью клинических проявлений. Однако симптомокомплекс у нашей девочки с незначительной долей трисомных клеток крови (6,5%) был сравнительно легким. Сочетание нейрофиброматоза 1-го типа и мозаичной трисомии хромосомы 14 в данном случае, вероятно, является случайным событием. Возможно, что возникновение изохромосомы 14 у девочки связано с хромосомной нестабильностью в кариотипе ее матери.

Заключение

Сочетание двух генетических заболеваний встречается редко. В таких случаях, как правило, одно из них имеет высокую частоту в популяции. Нейрофиброматоз является распространенным моногенным синдромом с частотой 1:2500, мозаичная трисомия хромосомы 14, напротив, одна из наиболее редких хромосомных аномалий. У представленного пациента имелся комплекс клинических особенностей в виде задержки физического, психоречевого развития, аномалий сердечно-сосудистой системы, малых аномалий развития, изменений пигментации кожи. Если наличие нейрофиброматоза по клиническим проявлениям было достаточно очевидным, то выявление второй генетической аномалии было сопряжено с определенными трудностями. Случаи «скрытых» хромосомных аномалий, особенно наличие мозаицизма низкого уровня, сложны для диагностики. Для их выявления необходимо применение молекулярно-цитогенетических методов, таких как SNParray и FISH [17, 18]. В представленной работе результаты молекулярного кариотипирования в виде обнаруженных протяженных дупликаций хромосомы 14 послужили поводом для проведения дополнительных исследований, позволивших выявить мозаичную трисомию в виде изохромосомы 14. Помимо сочетания моногенного синдрома и хромосомной аномалии, интерес представляет гетерохроматиновый вариант 14qh-, возникший *de novo* у пробанда и, вероятно, имеющий связь с наличием изохромосомы 14 в соматических клетках. Подобные гетерохроматиновые варианты, по-видимому, указывают на необходимость дальнейшего генетического

обследования больных детей, у которых они обнаружены, и их родителей. Таким образом, обследование пациентов со сложным симптомокомплексом, который не укладывается в известный генетический синдром, требует применения персонифицированного подхода к диагностике с использованием полного арсенала методов генетических исследований.

Работа была частично поддержана грантом РФФИ и СІТМА (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) в рамках научного проекта № 18-515-34005, частично – Госзаданием Минздрава России № АААА-А18-118051590122-7, а также частично – Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6.

Список литературы

1. Schaffer R., Goss L., Romer M.M., Kalamchi S. Down syndrome and neurofibromatosis: a case report. *Spec Care Dentist*. 2014. vol.34. no.6. P.313-318. DOI: 10.1111/scd.12062.
2. Alaraj A.M., Valyi-Nagy T., Roitberg B. Double phakomatosis; neurofibromatosis type-1 and tuberous sclerosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007. vol.149. P.505–509. DOI: 10.1007/s00701-007-1140-2.
3. Gengel N., Marshall I. Rare presentation of neurofibromatosis and Turner syndrome in a pediatric patient. *Pediatric Reports*. 2017. vol. 9. no. 6810. P.14-15. DOI: 10.4081/pr.2017.6810.
4. Bergqvist C., Servy A., Valeyrie-Allanore L., Ferkal S., Combemale P., Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J. Rare Dis*. 2020. vol.15. no.37. P.1-23. DOI: 10.1186/s13023-020-1310-3.
5. Ly K.I., Blakeley J.O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin N Am*. 2019. vol.103. P.1035–1054. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
6. Rodrigues M.A., Morgade L.F., Dias L.F.A., Moreira R.V., Maia P.D., Sales A.F.H., Ribeiro P.D. Low-level trisomy 14 mosaicism in a male newborn with ectrodactyly. *Genet and Mol Research*. 2016. vol.15. no.4. gmr15049275. DOI: 10.4238/gmr15049275.
7. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М.: Медпрактика-М, 2008. 300 с.
8. ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (ed). S. Karger, Basel, 2016. 139 p.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatics approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol. Cytogenet*. 2014. vol.7(98). P.1-9. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z.
10. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Soloviev I.V., Demidova I.A., Alexandrov I.A., Sharonin V.O., Beresheva A.K. Original collection of DNA probes for preimplantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal analysis by FISH. / (eds): Macek M.Sr., Bianchi D., Cuckle H. Early

prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives, Prague. 2002. P.275-283.

11. 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. vol. 16. no.4. P.115-116.

12. Warr A., Robert C., Hume D., Archibald A., Deeb N., Watson M. Exome Sequencing: Current and Future Perspectives. Genes. 2015. vol.5. no.8. P.1543-1550. DOI:10.1534/g3.115.018564.

13. Pinna V., Lanari V., Daniele P., Consoli F., Agolini E., Margiotti K., Bottillo I., Torrente I., Bruselles A., Fusilli C., Ficcadenti A., Bargiacchi S., Trevisson E., Forzan M., Giustini S., Leoni C., Zampino G., Digilio M.C., Dallapiccola B., Clementi M., Tartaglia M., De Luca A. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. Eur. J. Hum. Genet. 2015. vol.23. no.8. P.1068-1071. DOI:10.1038/ejhg.2014.243.

14. Jenkins M.B., Kriel R., Boyd L. Trisomy 14 mosaicism in a translocation 14q15q carrier: Probable dissociation and isochromosome formation. J. Med. Genet.1981. vol. 18. P.68-71.

15. Tunca Y., Wilroy R.S., Kadandale J.S., Martens P.R., Gunther W.M., Tharapel A.T. Hypomelanosis of ito and a “mirror image” whole chromosome duplication resulting in trisomy 14 mosaicism. Annales de Génétique. 2000. vol.43. no. 1.P.39–43. DOI: 10.1016/s0003-3995(00)00012-5.

16. Lynch M.F., Fernandes C.J., Shaffer L.G., Potocki L. Trisomy 14 mosaicism: a case report and review of the literature. J. Perinatol. 2004. vol. 24. P121-123. DOI:10.1038/sj.jp.7211048.

17. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Kolotii A.D., Demidova I.A., Kravets V.S., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Iourov I.Y. FISH-Based analysis of mosaic aneuploidy and chromosome instability for investigating molecular and cellular mechanisms of disease. OBM Genetics. 2019. vol. 3. no. 1. P.1-9.

18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. Genes. 2019. vol. 10. no. 379. P.1-25.