

УДК 575:616.89:618

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА В ВИДЕ МОЗАИЧНОЙ АНЕУПЛОИДИИ НИЗКОГО УРОВНЯ ХРОМОСОМЫ X У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ И ГЕНЕТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

^{1,2}Колотий А.Д., ^{1,2}Ворсанова С.Г., ^{1,2,3}Юров И.Ю., ^{1,2}Демидова И.А., ^{1,2}Куриная О.С.,
^{1,2}Кравец В.С., ²Шаронин В.О., ^{1,2}Зеленова М.А., ^{1,2}Юров Ю.Б.

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Настоящая работа посвящена нестабильности генома в виде мозаичной анеуплоидии низкого уровня хромосомы X, обнаруженной у 71 женщины, имеющей в анамнезе первичное или вторичное бесплодие (n = 42) и детей с различными генетическими аномалиями, задержкой развития, аутизмом (n = 29). Средний возраст женщин составлял 34,2 лет (23–47 лет). Спонтанные абортс наблюдались у 45,1% женщин. Выявлено следующее среднее аномальное число сигналов X после FISH исследования: один – в 5,3% (1,5–17,1%) клеток, три – 2,0% (0,2–5,8%), четыре – 0,3% (0–1,2%). Отмечались единичные ядра с 5–9 сигналами хромосомы X. В группе с отягощенным репродуктивным анамнезом (n = 42) выявлено 23,8% внематочных беременностей. Помимо анеуплоидии у 57,7% женщин в общей группе были выявлены микроядра, в которых обнаружен материал хромосом X (без контрольных сигналов на хромосому 1), при этом количество X сигналов варьировало от 1 до 8. Из литературы известно, что повышенный уровень микроядер связан с нестабильностью генома и наблюдается в основном у лиц пожилого возраста. Полученные же нами данные позволяют сделать вывод о том, что мозаичная анеуплоидия хромосомы X низкого уровня в сочетании с наличием микроядер с хромосомой X представляет собой динамический процесс анеуплоидизации хромосомы X и свидетельствует о нестабильности генома у женщин с бесплодием, спонтанными абортс и рождением детей с геномными нарушениями.

Ключевые слова: нестабильность генома, мозаичная анеуплоидия, хромосома X, FISH, микроядра, бесплодие, спонтанные абортс, внематочная беременность, аномалии развития, аутизм

GENOME INSTABILITY PRESENTING AS LOW-LEVEL MOSAIC CHROMOSOME X ANEUPLOIDY IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE AND GENETIC BURDEN

^{1,2}Kolotiy A.D., ^{1,2}Vorsanova S.G., ^{1,2,3}Iourov I.Yu., ^{1,2}Demidova I.A., ^{1,2}Kurinnaya O.S.,
^{1,2}Kravets V.S., ²Sharonin V.O., ^{1,2}Zelenova M.A., ^{1,2}Yurov Yu.B.

¹Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

²Mental Health Research Center, Moscow;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

This article is devoted to genome instability presenting as low-level mosaic chromosome X aneuploidy, found in 71 women with primary/secondary infertility (n = 42) or children with different genetic anomalies, developmental delay and autism (n = 29). The mean age of the women was 34.2 years (23–47 years). Spontaneous abortions were noted in 45.1% of women. FISH analysis yielded abnormal number of chromosome X signals: 1 – in 5.3% of cells (1.5–17.1%), 3 – 2.0% (0.2–5.8%), 4 – 0.3% (0–1.2%). We also found single nuclei with 5–9 chromosome X signals. The group with reproductive problems (n = 42) had extrauterine pregnancies in 23.8% of cases. Besides aneuploidy, 57.7% of women presented with micronuclei containing chromosomes X without chromosome 1 signals. The number of chromosome X signals varied from 1 to 8. According to the literature data, an increased level of micronuclei is related to genome instability and is mostly observed in elderly persons. Our own data let us come to the conclusion that low-level mosaic chromosome X aneuploidy combined with the presence of micronuclei with chromosome X, represents a dynamic process of chromosome X aneuploidization. The latter probably results in presence of genome instability in women with infertility, spontaneous abortions and offsprings with genomic anomalies.

Keywords: genome instability, mosaic aneuploidy, chromosome X, FISH, micronuclei, infertility, spontaneous abortions, extrauterine pregnancies, developmental anomalies, autism

Первые упоминания о мозаичной анеуплоидии хромосомы X (X chromosome mosaic aneuploidy) – ХМА относятся к 1960-м гг. в связи с активным изучением генетических причин синдрома Шерешевского – Тернера

и дисгенезии гонад [1, 2]. Позднее феномен ХМА неоднократно упоминается в работах по обследованию групп женщин с нарушением репродуктивной функции (бесплодие, повторные спонтанные абортс, преждев-

ременное нарушение функции яичников и др.) [3, 4]. Наличие ХМА у обследованных женщин расценивалось как негативный генетический фактор, влияющий на репродуктивную функцию [5, 6].

Известно, что одна из хромосом X в женском организме подвержена инактивации, проходит процесс репликации позже и значительно чаще аутомом отстает при расхождении в анафазе, что приводит к неправильному расхождению хромосом. В результате частой постзиготической анеуплоидизации хромосомы X в соматических клетках возникает мозаицизм низкого уровня с присутствием клеток, содержащих различное количество хромосом X. Кроме того, анеуплоидные по хромосоме X клетки более жизнеспособны по сравнению с клетками, имеющими аутомомную анеуплоидию, включая клетки как с моносомией хромосомы X, так и полисомные клетки с инактивированными дополнительными хромосомами X [7]. Учитывая вышеизложенное, следует сказать, что мозаичная анеуплоидия хромосомы X отражает нарушение расхождения хромосом и связана с нестабильностью генома. Мозаицизм по хромосоме X низкого уровня зафиксирован также в клетках головного мозга больных с различными психическими заболеваниями, у детей с расстройством аутистического спектра, а также у матерей детей с недифференцированной умственной отсталостью и аутизмом [8, 9]. Мозаичная анеуплоидия X низкого уровня, вероятно, представляет собой динамический процесс анеуплоидизации и может являться свидетельством нестабильности генома. В данной работе исследована группа из 71 женщины с наличием ХМА, превышающем возрастные значения, с целью последовательного цитогенетического и FISH исследований при их отягощенном репродуктивном и генетическом анамнезе.

Материалы и методы исследования

В работе проведены цитогенетические и молекулярно-цитогенетические (*fluorescence in situ hybridization* – FISH) исследования 71 женщины с отягощенным репродуктивным и генетическим анамнезом. Причины обследования были следующие: бесплодие, спонтанные аборт, мертворождение, наличие детей с задержкой психоречевого развития (ЗПРР), умственной отсталостью, расстройством аутистического спектра (РАС), врожденными пороками (ВПР) и/или микроаномалиями развития (МАР), имеющих в том числе хромосомные перестройки или другую генетическую патологию. Анализировалась группа женщин с мозаичной анеуплоидией хромосомы X, превышающей допустимый возрастной уровень.

Цитогенетический анализ проводился на хромосомах лимфоцитов периферической крови, культивированных 72 часа. У каждого пациента анализировали 20–30 метафазных пластинок [10]. Для уточнения

мозаицизма, выявленного цитогенетическим методом, было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH на интерфазных ядрах с центромерным ДНК зондом на хромосому X (DXZ1) в сочетании с контрольным ДНК зондом на прицентромерный участок хромосомы 1 (1q12), использованным для определения контроля плоидности хромосомного набора в ядрах и оценки микроядер с хромосомой X (ХМЯ). Тетраплоидные ядра, встречающиеся при культивировании лимфоцитов, в исследовании не учитывались. У каждой женщины было проанализировано не менее 1000 интерфазных ядер лимфоцитов [11, 12]. При оценке доли анеуплоидных клеток в качестве сравнения использовались ранее опубликованные исследования здоровых женщин, в которых указаны референтные значения ХМА для разных возрастных групп [13, 14].

Результаты исследования и их обсуждение

Информация об отягощенном репродуктивном и генетическом анамнезе, результатах цитогенетических и FISH исследований группы женщин представлена в таблице.

Все обследованные женщины были фенотипически нормальными. Средний возраст женщин составлял 34,2 (от 23 до 47 лет). В зависимости от анамнеза обследованных женщин можно было условно разделить на две группы: I – женщины с бесплодием (n = 42) и II – женщины, имеющие детей с наследственными нарушениями (n = 29). В общей группе у 45,1% женщин были отмечены случаи одного или нескольких спонтанных абортов. В группе с отягощенным репродуктивным анамнезом у 10 женщин (23,8%) были случаи внематочной беременности, также у 10 женщин (23,8%) – безрезультатные попытки ЭКО (до 5-ти попыток), преждевременное нарушение функции яичников наблюдалось у 4 женщин. Во второй группе 16 женщин имели детей с ЗПРР, умственной отсталостью, аутизмом, ВПР и/или МАР, причем 6 женщин из них имели двоих и более больных детей. Из этих больных детей (n = 23) было 18 мальчиков на 5 девочек. Среди детей с хромосомными аномалиями наблюдался синдром Дауна у 3 детей, синдром Шерешевского – Тернера – у 2 детей, крупные несбалансированные структурные перестройки хромосом – у 6 детей. Моногенные синдромы были выявлены у 2 детей. В одном случае структурная аномалия хромосомы X сочеталась с моногенным синдромом (№ 71 в таблице).

При цитогенетическом исследовании, помимо клеток с анеуплоидией по хромосоме X, у 28,6% женщин была обнаружена хромосомная нестабильность в виде неспецифических трисомий аутомом, фрагильности и структурных хромосомных перестроек, в том числе хромосомы X. Проведенное FISH исследование выявило мозаичную анеуплоидию хромосомы X со

следующей средней частотой: ядра с одним сигналом на хромосому X наблюдались в 5,3% (1,5–17,1%) клеток, с тремя сигналами – в 2,0% (0,2–5,8%), с четырьмя сигналами – в 0,3% (0–1,2%). В некоторых случаях наблюдались пять и более (до 9) X сигналов в ядрах (рис. 1).

Во всех случаях преобладающим аномальным клоном являлась моносомия X хромосомы X (45,X), которому всегда сопутствовал следующий по частоте клон с трисомией (47,XXX). Интерфазные ядра с четырьмя хромосомами X встречались с малой частотой у большинства (74,6%) пациенток. Помимо повышенного уровня анеуплоидии хромосомы X у 41 женщины (57,7%) в общей группе были обнаружены микроядра с материалом хромосомы X. Средняя частота встречаемости ХМЯ на 1000 интерфазных ядер составляла 0,93% (от 0,4 до 2,1%). Количество центромерных сигналов X в таких микроядрах варьировало от 1 до 8, при отсутствии контрольных сигналов на хромосому 1 (рис. 2). Наиболее часто встречались микроядра с двумя X сигналами. Микроядра с хромосомами X описаны в литературе, встречаются у женщин в возрасте от 60 лет и состоят из хромосом, отстающих при расхождении в анафазе [15]. Средний возраст женщин, у которых были обнаружены ХМЯ в настоящем исследовании, составлял 35,9 лет.

Известно, что процесс анеуплоидизации хромосомы X происходит в организме каждой женщины, и доля анеуплоидных клеток

увеличивается с возрастом. Devi с соавторами, например, вычислили, что у женщин без нарушения репродуктивной функции образуется около 700 лимфоцитов с кариотипом 45,X на 10^6 клеток ежегодно [16]. В результате процесса нерасхождения образуются также клетки с полисомией хромосомы X, но не в таком количестве, как с моносомией, что показывают FISH исследования, за счет того, что добавочные хромосомы X в результате отставания в анафазе элиминируются из ядра, вероятно, в виде микроядер [17–19]. Однако, по-видимому, у некоторых женщин процесс анеуплоидизации хромосомы X в организме происходит более интенсивно.

Представленные нами результаты FISH исследования группы женщин с ХМА выше возрастного уровня показали, что во всех случаях помимо клеточной линии 45,X присутствуют клеточные линии с полисомией хромосомы X. Кроме того, наши данные показывают, что почти у 60% женщин присутствовали микроядра, состоящие из материала хромосом X. Микроядра с материалом хромосомы X хорошо охарактеризованы, встречаются у женщин с возрастом после 60 лет и ассоциируются с процессами старения, клеточным апоптозом и хромосомной нестабильностью [20], впрочем, как и микроядра, состоящие из аутосом или их фрагментов. Повышение уровня мозаичной анеуплоидии хромосомы X также связано с процессом старения организма.

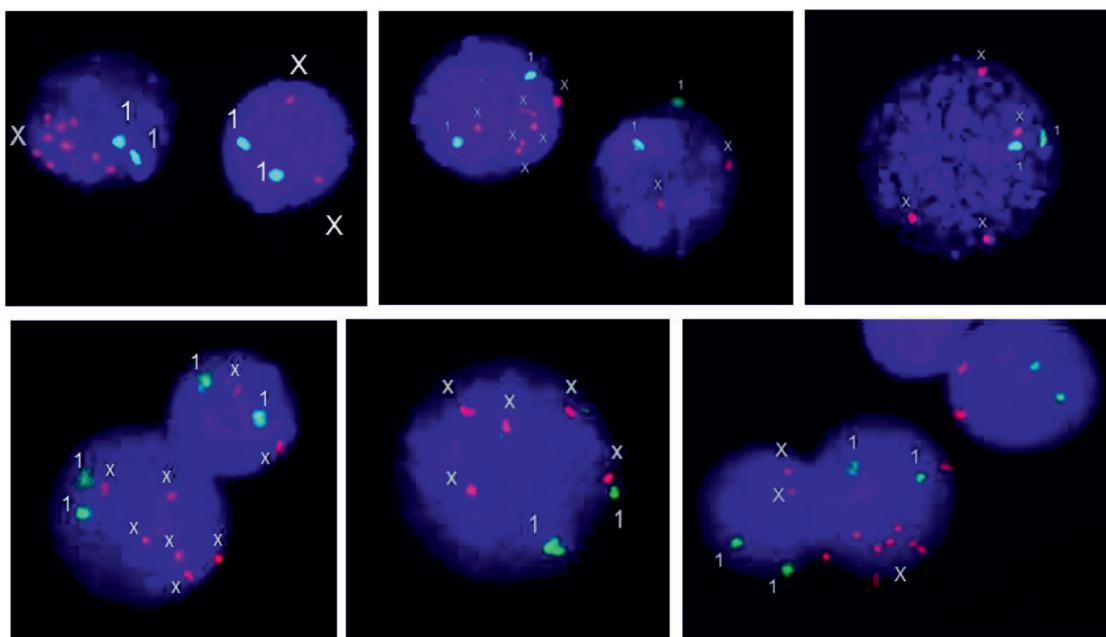


Рис. 1. Анеуплоидия хромосомы X в интерфазных ядрах, обнаруженная методом FISH. Красным цветом маркирована центромера хромосомы X, зеленым – хромосома 1 (1q12), использованная в качестве контроля

Исходя из полученных результатов данного исследования, основанных на присутствии клеточных линий с полисомией хромосомы X в сочетании с ХМЯ, мы предполагаем, что феномен мозаичной анеуплоидии хромосомы X низкого уровня является динамическим процессом анеуплоидизации хромосомы X, отражающим нестабильность генома. Это подтверждается отягощенным репродуктивным и генетическим анамнезом женщин. Спонтанные аборты, наблюдавшиеся у 45,1% женщин (которые, как известно, в 60% этиологически связаны с хромосомными аномалиями), могут иметь связь с нестабильностью генома. Случаи неудачных попыток ЭКО и случаи внематоч-

ных беременностей этиологически также могут быть связаны с геномной нестабильностью. ХМЯ встречались не во всех случаях мозаицизма, но общая тенденция была такова, что их встречаемость коррелировала с высоким уровнем полисомных клеток, содержащих 3 и более хромосом X. Можно предположить, что наличие ХМЯ связано с повышенной интенсивностью процесса анеуплоидизации. Нельзя исключить, что в некоторых случаях с бесплодием при ХМА была представлена конституционным мозаицизмом с большим преобладанием клона 45,X над клоном 47,XXX (по результатам FISH исследования), как, например, в случае 25 таблицы.

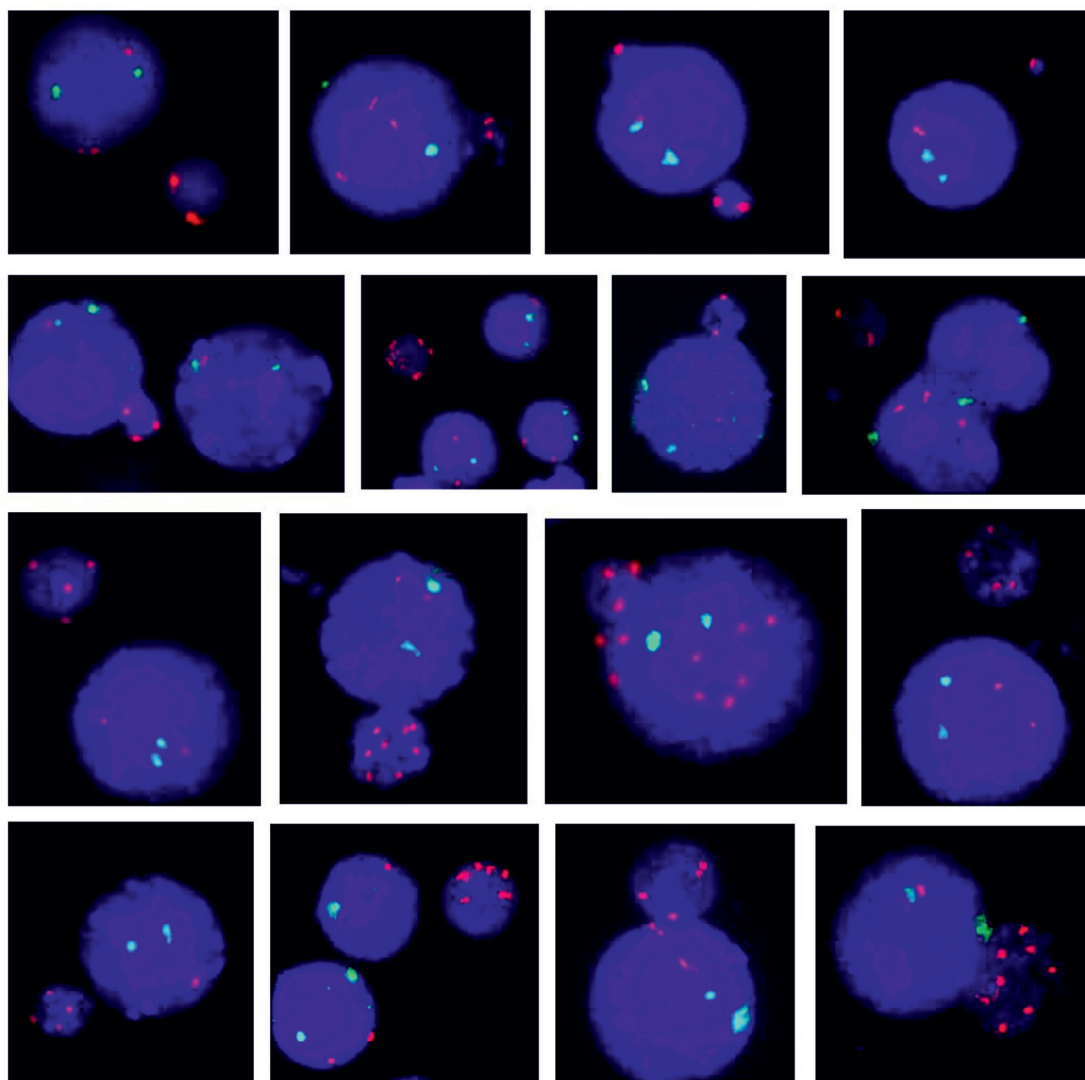


Рис. 2. Микроядра с материалом хромосомы X (ХМЯ), в которых отсутствуют контрольные сигналы хромосомы 1. Красным цветом маркирована центромера хромосомы X, зеленым – хромосома 1 (1q12), использованная в качестве контроля. Видно различное число сигналов X в ХМЯ. Некоторые интерфазные ядра, рядом с которыми расположены ХМЯ, имеют анеуплоидию хромосомы X

Результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического (FISH) исследований группы женщин с ХМА

№ п/п	возраст	Отягощенный репродуктивный и генетический анамнез	СА	Карิโอтип	Цитогенетическое исследование (число клеток с различным числом хромосом X)						FISH (% клеток с различным количеством хромосом X на 1000 интерфазных ядер)									
					X	3 X	4-7 X	2 X	XН*	X	3 X	4 X	5-9 X	ХМЯ						
1	2	3	4	5																
1	27	б/пл*, мертворождение (плод с МВГР)	1	47,XXX[3]/45,X[2]/46,XX[25]	6	7	8	9	10		11	12	13	14	15					
2	32	б/пл	2	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	+		2,3	2,5	0,2							
3	31	б/пл, ВмБ*	-	45,X[2]/49,XXXXX[1]/46,XX[27]	2		1	27	-		11,6	1,2	1,1							
4	27	б/пл	-	45,X[3]/46,XX[27]	3			27	-		3,1	0,5								
5	33	б/пл, ВмБ	1	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-		6,2	5,1	1,0	0,5						
6	27	б/пл,	-	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-		4,3	0,6								
7	25	б/пл	1	45,X[1]/47,XXX[1]/48,XXXXX[1]/46,XX[27]	1	1	1	27	+		2,9	2,3	0,7							
8	37	б/пл	2	47,XXX[2]/46,XX[28]	2			28	-		3,8	2,1	0,3							
9	33	б/пл	1	45,X[1]/46,XX[39]	1			39	-		2,7	1,1	0,3							
10	34	б/пл	-	47,XXX[2]/45,X[1]/46,XX[37]	1	2		37	+		5,1	1,4								
11	33	б/пл	-	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	+ ^v		4,5	0,8								
12	37	б/пл, ВмБ	4	45,X[1]/47,XXX[1]/51,XXXXXXX[1]/46,XX[27]	1	1	1	27	-		12,3	2,5	0,5	0,2						
13	29	б/пл	3	47,XXX[2]/46,XX[28]		2		28	-		4,3	1,8	0,4	0,3						
14	35	б/пл, ПНФЯ*	3	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	+ ^v		4,6	1,1	0,2							
15	32	б/пл	1	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	-		3,6	2,6	0,7							
16	40	б/пл	4	47,XXX[3]/45,X[1]/46,XX[27]	1	3		27	+		7,3	5,8	1,1	0,2						
17	44	б/пл	-	45,X[2]/47,XXX[2]/49,XXXXXX[1]/46,XX[25]	2	2	1	25	+		17,1	4,5	2,7	0,5						
18	37	б/пл	3	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	-		3,4	2,7	0,2							
19	25	б/пл	1	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-		2,4	1,5	0,4							
20	46	б/пл	3	45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX[25]	3	2		25	-		10,3	5,7	0,7	0,2						
21	38	б/пл, ВмБ	-	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[19]	1	1		19	-		6,3	1,2	0,4	0,3						
22	38	б/пл	2	45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[17]	2	1		17	+		5,7	2,6								
23	32	б/пл, ВмБ	1	45,X[2]/47,XXX[1]/48,XXXXX[1]/46,XX[16]	2	1	1	16	-		4,4	2,3	0,2							
24	33	б/пл, ВмБ	2	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	-		4,5	3,2	0,2							
25	45	б/пл, ПНФЯ	-	45,X[4]/46,XX[26]	4			26	-		9,3	0,2								
26	31	б/пл	1	45,X[2]/46,XX[18]	2			18	-		3,2	0,5	0,2							

Продолжение таблицы														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
27	40	б/пл	-	47,XXX[4]/46,XX[26]	4	4		26	-	8,2	2,8	0,7		+
28	38	б/пл, ВмБ	-	45, X[4]/ 46, XX[26]	4			26	-	6,3	2,4	0,2		+
29	35	б/пл, ВмБ	2	47,XXX[1]/46,XX[29]		1		29	-	4,5	2,8	0,2		-
30	27	б/пл	-	45, X[1]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[28]	1	1		28	-	2,7	0,8	0,2	0,1	-
31	41	б/пл, ВмБ	-	45, X[3]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[26]	3	1		26	-	7,9	2,5	0,3	0,2	+
32	45	б/пл	3	45, X[3]/ 46, XX[27]	3			27	-	3,5	0,8	0,1	0,1	-
33	27	б/пл	-	45, X[4]/ 46, XX[26]	4			26	+	4,1	1,3	0,7	0,1	+
34	31	б/пл	2	45, X[3]/ 46, XX[27]	3			27	+	3,6	0,7			-
35	38	б/пл, два случая ВмБ	2	45, X[1]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[28]	1	1		28	+	7,3	2,9	0,7		+
36	46	б/пл, ПНФЯ	-	45, X[4]/ 49, XXXXX[1]/ 46, XX[25]	4		1	25	-	15,2	2,6	0,4	0,1	+
37	31	б/пл	-	47, XXX[2]/ 46, XX[28]		2		28	-	1,5	1,7	0,2	0,2	-
38	31	б/пл	-	45, X[4]/ 48, XXXX[1]/ 46, XX[25]	4		1	25	-	7,2	2,5	0,2		+
39	38	б/пл, ПНФЯ	1	45, X[3]/ 47, XXX[1]/ 48, XXXX[1]/ 46, XX[25]	3	1	1	25	-	10,3	3,7	0,5	0,1	+
40	39	б/пл	1	47, XXX[2]/ 45, X[1]/ 46, XX[27]	1	2		27	-	9,1	1,6	0,5	0,4	+
41	35	б/пл	1	45, X[2]/ 48, XXXX[1]/ 46, XX[27]	2		1	27	-	5,3	0,8	0,3		-
42	37	б/пл, дисфункция яичников	-	45, X[2]/ 46, XX[28]	2			28	+	6,3	0,5			-
43	32	Два сына с ЗПРР и РАС	-	45, X[1]/ 46, XX[27]	1			27	-	2,8	1,1			-
44	34	Дочь с синдромом Дауна	-	45, X[1]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[28]	1	1		28	-	4,3	1,7	0,1		+
45	38	Дочь с mos del (8)(p23.1)	-	45, X[3]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[26]	3	1		26	-	6,6	3,8	0,4	0,2	+
46	34	Сын с ахондроплазией	-	47, XXX[2]/ 45, X[1]/ 46, XX[27]	1	2		27	-	2,7	2,9			-
47	43	Два сына с МВГР	2	45, X[2]/ 47, XXX[2]/ 46, XX[26]	2	2		26	+	3,9	2,5	0,3		+
48	36	Сын с синдромом Дауна	-	48, XXXX[1]/ 46, XX[29]			1	29	-	3,2	1,3			-
49	27	Сын с del(1)(p36)	-	45, X[1]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[28]	1	1		28	-	3,7	1,7	0,1		-
50	27	Два сына с ЗПРР	-	45, X[2]/ 48, XXXX[1]/ 46, XX[27]	2		1	27	-	4,3	1,4	0,4		-
51	37	Сын с синдромом Дауна (транслокационная форма)	-	47, XXX[1]/ 46, XX[29]		1		29	-	5,1	0,8	1,2		+
52	47	Сын с РАС	1	45, X[3]/ 46, XX[27]	3			27	-	7,7	2,7	0,7	0,1	+
53	32	Дочь с РАС, ЗПРР	-	45, X[1]/ 46, XX[29]	1			29	+	3,4	1,7			-
54	31	Сын с РАС	-	45, X[1]/ 47, XXX[1]/ 46, XX[18]	1	1		18	-	2,7	1,5			-
55	35	Сын с РАС	-	47, XXX[2]/ 46, XX[28]		2		28	-	3,8	1,3	0,2		+

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
56	35	Дочь с РАС, ЗПРР	-	47,XXX[3]/46,XX[45]		3		45	+	2,6	1,5			-
57	42	Сын с РАС	2	47,XXX[3]/45,X[2]/46,XX[15]	2	3		15	-	8,3	3,3	0,7		+
58	36	Дочь с синдромом Шерешевского – Тернера	-	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	+	2,9	0,9	0,4		+
59	23	Дочь с синдромом Шерешевского – Тернера	-	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-	3,2	0,4	0,5		-
60	27	Сын с ЗПРР, МАР	-	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-	4,8	1,9	0,9		+
61	29	Сын с ЗПРР	-	45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[27]	2	1		27	-	3,4	1,4	0,3		+
62	31	Сын и дочь с умств. отст-ю, ВПР	-	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-	4,1	0,7			-
63	34	3 ребенка (2 мальчика и 1 девочка) с ВПР- погибли вскоре после рождения, 1 мертворождение	3	45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX[45]	3	2		45	-	3,1	2,3	0,6		+
64	34	Сын с ЗПРР	9	45,X[3]/46,XX[28]	3			28	+	4,7	3,1	0,5	0,1	+
65	32	Дочь с ЗПРР и dup(5)(q13.2)	-	45,X[2]/46,XX[20]	2			20	-	5,1	2,3	0,3		+
66	37	Сын с ЗПРР, РАС, ХН и del(15)(q13.1 q13.3)	-	45,X[1]/48,XXX[1]/46,XX[28]	1		1	28	-	2,9	1,2	0,4		-
67	32	Дочь с ЗПРР, ВПР и dup7p21.1p14.1	-	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[28]	1	1		28	+	3,5	1,3			-
68	36	Дочь и сын с грубой ЗПРР и синдромом Лоу соответственно	3	45,X[1]/48,XXX[1]/46,XX[28]	1		1	28	-	6,5	1,2	0,3		+
69	31	Носитель мутации в гене <i>MESP2</i> , переданной ре-бенку	1	45,X[2]/46,XX[28]	2			28	-	2,2	1,0			+
70	28	Сын с ЗПМР, эпилепсией	-	45,X[1]/47,XXX[1]/46,XX[38]	1	1		38	+	4,7	1,8	0,3		+
71	28	Дочь с delXq22.1 в сочетании с мукополисахари-дозом VI типа	-	45,X[3]/46,XX[17]	3			17	-	5,2	1,3			-

Примечание. *б/пл – бесплодие, ВмБ – внематочная беременность, ПНФЯ – преждевременное нарушение функции яичников, ХН – хромосомная не-стабильность, ♀ – хромосомная нестабильность, выявленная в карิโอ типе, включая структурные перестройки хромосомы X.

Предположение о том, что ХМА низкого уровня может быть свидетельством геномной нестабильности, неоднократно высказывалось в научных публикациях [21, 22]. Последние исследования показывают, что при некоторых психических заболеваниях наблюдается геномная нестабильность в клетках центральной нервной системы, характеризующаяся хромосомным мозаицизмом и множественными аномалиями генома. Так, повышенная мозаичная анеуплоидия зафиксирована в клетках мозга при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, синдром Луи – Барр и шизофрения [23, 24]. Обследования детей с аутизмом выявляют относительно высокий уровень ХМА по сравнению с контрольными образцами, как в лимфоцитах крови, так и в нейронах головного мозга [9, 25]. Вероятно, часть женщин с ХМА является носителями определенных мутаций, которые, в свою очередь, могут оказывать влияние на расхождение хромосом X в соматических клетках. В частности, установлено, что у женщин с премутацией в гене *FMR1*, связанной с синдромом ФРАХА, наблюдается преждевременное нарушение функции яйцников и может отмечаться мозаичная анеуплоидия хромосомы X [26]. Существует мнение, что наличие ХМА низкого уровня может отражать процесс преждевременного старения [21, 27].

Таким образом, на основании результатов настоящего исследования и данных литературы можно подтвердить вывод о том, что мозаичная анеуплоидия хромосомы X низкого уровня является свидетельством нестабильности генома.

Заключение

Проблема геномной нестабильности в последнее время приобретает большую актуальность, поскольку связана с онкологическими, психическими заболеваниями, увеличением частоты рождения детей с пороками и задержкой развития, с бесплодием. Современные генетические методы диагностики все чаще выявляют случаи множественного повреждения генома у детей с ЗППР, РАС и ВПР, случаи сочетания двух и более генетических синдромов у одного ребенка. Участились случаи рождения в одной семье нескольких больных детей с различной генетической патологией. Возможно это связано с нестабильностью генома у родителей, выявить которую весьма сложно. Наиболее распространенный цитогенетический метод для определения хромосомной нестабильности (определение нестабильности генома) постепенно заменяется методами молекулярными, позволяющими обнаружить мута-

ции в генах-регуляторах клеточного цикла и генах, участвующих в процессе репарации ДНК. Однако надо отметить, что методы определения нестабильности на клеточном уровне не утратили своей актуальности. Когда на обследование поступает больной ребенок с генетической патологией, мы оказываемся перед свершившимся фактом его заболевания, причины которого, возможно, следует искать, исследуя геном родителей и, в частности, его нестабильность. Проведение таких исследований необходимо также женщинам, подвергающимся безрезультатным попыткам ЭКО и имеющим в анамнезе случаи внематочной беременности, что, как правило, не делается в центрах репродукции. Назначение FISH исследования для определения степени ХМА было бы целесообразно для женщин с проблемами репродукции и имеющими больных детей с целью прогноза будущего потомства, выбора метода проведения пренатальной диагностики при последующей беременности, а также для разработки таргетной терапии, направленной на стабилизацию генома. Несомненно, женщины с ХМА требуют более детального обследования современными молекулярными методами для выявления возможных причин геномной нестабильности.

Список литературы

1. Ford C.E., Jones K.W., Polani P.E., de Almeida J.C., Briggs J.H. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) // *Lancet*. – 1959. – № 1. – P. 711–713.
2. Ferguson-Smith M.A. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations // *J. Med Genet*. – 1965. – № 2. – P. 142–155.
3. Kuo P.L., Guo H.R. Mechanism of recurrent spontaneous abortions in women with mosaicism of X-chromosome aneuploidies // *Fertil Steril*. – 2004. – № 82. – P. 1594–1601.
4. Madan K., Lundberg E.S. Low grade mosaicism for X aneuploidy in women referred for recurrent abortions // *Newsletter ECA*. – 2015. – № 35. – P. 9–12.
5. Homer L., Le Martelot M-T., Morel F., Amice V., Kerlan V., Collet M., De Braekeleer M. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – № 162. – P. 617–623.
6. Lakhal B., Braham R., Berguigua R., Bouali N., Zaouali M., Chaieb M., Veitia R.A., Saad A., Elghezal H. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients // *Clin Genet*. – 2010. – № 78(2). – P. 181–185.
7. Jacobs P.A., Hassold T.J. The origin of numerical chromosome abnormalities // *Adv Genet*. – 1995. – № 33. – P. 101–133.
8. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы. Молекулярные и цитогенетические аспекты. – М.: МЕДПРАКТИКА-М. – 2014. – 384 с.
9. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // *J. Med Genet*. – 2007. – № 44 (8). – P. 521–525.

10. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: медико-биологические аспекты. – М.: МЕДПРАКТИКА-М. – 2008. – 300 с.
11. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies // *Mol. Cytogenet.* – 2010. – 3. – 1. – P. 1–15.
12. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Technological solutions in human interphase cytogenetics. In: *Human Interphase Chromosomes (Biomedical Aspects)*. Edited by Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Springer. New York, Heidelberg, Dordrecht, London. – 2013. – P. 179–203.
13. Russell L.M., Strike P., Browne C.E., Jacobs P.A. X chromosome loss and ageing // *Cytogenet Genome Res.* – 2007. – № 116. – P. 181–185.
14. Jones K.H., York T.P., Jackson-Cook C. Mechanisms leading to the formation of micronuclei containing sex chromosomes differ with age // *Mutat Res.* – 2012. – № 747(2). – P. 207–217.
15. Catalan J., Autio K., Wessman M., Lindholm C., Knuutila S., Sorsa M., Norppa H. Age-associated micronuclei containing centromeres and the X chromosome in lymphocytes of women // *Cytogenet Cell Genet.* – 1995. – № 68. – P. 11–16.
16. Devi A.S., Metzger D.A., Luciano A.A., Benn P.A. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure // *Fertil Steril.* – 1998. – № 70(1). – P. 89–93.
17. Fenech M., Kirsch-Volders M., Natarajan A.T., Surralles J., Crott J.W., Parry J., Norppa H., Eastmond D.A., Tucker J.D., Thomas P. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells // *Mutagen.* – 2011. – № 26(1). – P. 125–32.
18. Kirsch-Volders M., Plas G., Elhajouji A., Lukamowicz M., Gonzalez L., Vande Loock K., Decordier I. The in vitro MN assay in 2011: origin and fate, biological significance, protocols, high throughput methodologies and toxicological relevance // *Arch Toxicol.* – 2011. – № 85. – P. 873–899.
19. Balajee A.S., Bertucci A., Taveras M., Brenner D.J. Multicolour FISH analysis of ionizing radiation induced micronucleus formation in human lymphocytes // *Mutagen.* – 2014. – № 29. – P. 447–455.
20. Catalan J., Autio K., Kuosma E., Norppa H. Age-dependent inclusion of sex chromosomes in lymphocyte micronuclei of man // *Am J Hum Genet.* – 1998. – № 63. – P. 1464–1472.
21. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Chromosomal mosaicism goes global // *Mol. Cytogenet.* – 2008. – № 25. – P. 1–26.
22. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Кравец В.С., Востриков В.М., Соловьев И.В., Уранова Н.А., Юров И.Ю. Геномная нестабильность в клетках головного мозга: хромосомный мозаицизм при шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 86–91.
23. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Iourov I.Y. X chromosome aneuploidy in the Alzheimer's disease brain // *Mol Cytogenet.* – 2014. – № 7:20. – 7 p.
24. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kolotii A.D., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Mosaic brain aneuploidy in mental illnesses: an association of low-level post-zygotic aneuploidy with schizophrenia and comorbid psychiatric disorders // *Curr Genomics.* – 2017. – 19. – 3. – P. 163–172.
25. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Цитогенетика и молекулярная цитогенетика аутизма: монография. – М.: Издательский дом Академии Естествознания. – 2016. – 144 с.
26. Galanina E.M., Tulupov A.A., Lemskaya N.A., Korostyshevskaya A.M., Maksimova Y.V., Shorina A.R., Savelov A.A., Sergeeva I.G., Isanova E.R., Grishchenko I.V., Yudkin D.V. A female patient with FMR1 premutation and mosaic X chromosome aneuploidy and two sons with intellectual disability // *Mol Syndromol.* – 2017. – № 8. – P. 110–114.
27. Gersak K., Veble A. Low-level X chromosome mosaicism in women with sporadic premature ovarian failure // *Reprod BioMedicine Online.* – 2011. – № 22. – P. 399–403.