

ЧАСТИЧНАЯ ТРИСОМИЯ 7q22-q32: ОПИСАНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Симонова В.В.¹, Ворсанова С.Г.^{2,3}, Колотий А.Д.^{2,3}, Пинелис В.Г.¹

¹ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва.

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья детей» РАМН, Москва.

³ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва, e-mail:

y_yurov@hotmail.com

В работе приведены данные клинического и цитогенетического исследования девочки с задержкой умственного и физического развития, в ходе которого выявлена редкая и не описанная ранее хромосомная патология – частичная трисомия участка q22-q32 хромосомы 7 (7q22-q32). При G-окрашивании в кариотипе ребенка обнаружен дополнительный генетический материал неизвестного происхождения в длинном плече хромосомы 1. У матери пробанда выявлена сбалансированная структурная хромосомная перестройка - 46,XX,ins(1;7)(q32;q22q32),inv(7)(p11.2;q11.23). Дочь унаследовала от матери несбалансированную сложную хромосомную аномалию с вовлечением хромосом 1 и 7. Однако определение точек разрыва при данных перестройках методами классического кариотипирования оказалось невозможным из-за идентичного типа G-окрашивания участков 7q22 и 7q32, вовлеченных в перестройку. Использование молекулярно-цитогенетической диагностики (FISH – метод а) позволило диагностировать кариотип пробанда, как частичную трисомию по длинному плечу хромосомы 7: 46,XX,der(1) ins (1;7)(q 32;q22q32). В работе также представлен обзор клинико-генетических особенностей случаев частичной трисомии 7q, опубликованных в доступной литературе по данной проблеме, свидетельствующий о высокой гетерогенности и вариабельности генного состава при этой патологии. Сделан вывод о том, что выделение случаев частичной трисомии хромосомы 7 в отдельный хромосомный синдром невозможно без применения современных технологий полногеномного скрининга (array CGH), позволяющих определить генный и геномный дисбаланс на уровне последовательностей ДНК генома.

Ключевые слова: клиническая цитогенетика, молекулярная цитогенетика, частичная трисомия 7q22-q32, FISH-технология.

PARTIAL TRISOMY 7q22-q32: DESCRIPTION OF RARE CASE OF CHROMOSOME ANOMALY AND LITERATURE REVIEW

Simonova V.V.¹, Vorsanova S.G.^{2,3}, Kolotii A.D.^{2,3}, Pinelis V.G.¹

¹Health Child Research Center, RAMS, Moscow, Russia;

²Mental Health Research Center, RAMS, Moscow, Russia;

³Institute of Pediatrics and Children Surgery, Ministry of Health, Moscow, Russia, e-mail: y_yurov@hotmail.com

The paper reports the results of clinical and cytogenetic studies of girl with a rare previously undescribed chromosomal abnormality - a partial trisomy of chromosome involving region q22-q32: 7 (7q22-q32). At the G-staining in the karyotype of a child found additional genetic material of unknown origin in the long arm of chromosome 1. The mother of the proband revealed a balanced structural chromosomal rearrangement – 46, XX, ins (1;7) (q32; q22q32), inv (7) (p11.2; q11.23). Daughter inherited from the mother complex unbalanced chromosomal abnormality involving chromosomes 1 and 7. However, the definition of discontinuities in the data reconstructions of a classical karyotyping methods proved impossible because of the identical type G-staining regions 7q22 and 7q32, involved in the restructuring. The use of molecular cytogenetic diagnostics (FISH - method) has revealed a partial trisomy for the long arm of chromosome 7: karyotype 46, XX, der (1) ins (1, 7) (q 32;q22q32). The paper also provides an overview of clinical and genetic features indicative of high heterogeneity and variability of partial trisomy 7q. It is concluded that the allocation of cases of partial trisomy of chromosome 7 in a separate chromosomal syndrome is not possible without the use of modern technology genome-wide screening (array CGH), allowing to identify the gene and genomic imbalance at the level of the DNA sequences of the genome.

Key words: clinical cytogenetics, molecular cytogenetics, partial trisomy 7q22-q32, FISH-technology.

Введение

Структурные несбалансированные хромосомные перестройки относятся к редким наследственным и врожденным заболеваниям. Практически все хромосомные болезни характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями, включающими задержку умственного и физического развития, а также сложным комплексом пороков развития. «Классическое кариотипирование» с применением методов дифференциального окрашивания хромосом при постановке диагноза этим больным в большинстве случаев необходимо дополнить современными молекулярно-цитогенетическими методами, такими как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) [1; 2; 4] или сравнительная геномная гибридизация на ДНК-биочипах (array CGH) [5].

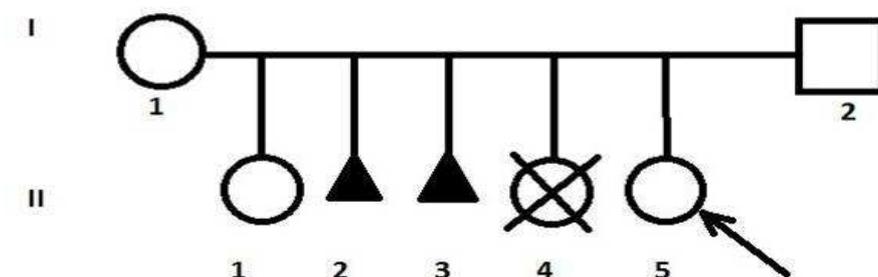
В настоящее время известно несколько десятков случаев трисомии 7q, возникающих в результате дупликации сегмента 7q11- (q22,q31,q32)-7qter. Большинство наблюдений связано с унаследованными транслокационными перестройками, реже инсерциями или инверсиями [17; 25; 30; 32; 41]. Клиническая картина заболевания зависит от фрагментов длинного плеча хромосомы 7 (7q), вовлечённых в перестройку. Частичная трисомия участка 7q2→qter коррелирует с нарушением психомоторного развития, аномалиями лица с узкими глазными щелями, эпикантом, массивной нижней челюстью, общей гипотонией. Вариабельность клинических проявлений при этой редкой хромосомной аномалии не позволяет выделить частичную трисомию участка 7q2→qter в отдельный синдром. При частичной трисомии с вовлечением участка 7q3→qter отмечают пренатальную гипоплазию, задержку психомоторного развития, черепно-лицевые аномалии (круглое лицо, высокий, выступающий лоб, эпикант, короткий нос, расщелину нёба, деформированные низкорасположенные ушные раковины) [2; 3]. Также встречаются косоглазие, колобома радужки, большой язык, микроретрогнатия, поперечная ладонная складка, деформация позвоночника и конечностей, низкий рост, отставание речевого развития [25; 41]. В ранних работах частичную трисомию 7q3→qter выделяли в отдельный синдром [15]. Однако накопление подобных случаев и отсутствие явной корреляции фенотип-генотип при частичной трисомии 7q3→qter ставит под сомнение правомочность выделения этой аномалии кариотипа в отдельный хромосомный синдром.

Целью настоящей работы является подробное клиническое и цитогенетическое описание редкого варианта частичной трисомии 7q с ранее не описанной локализацией точек разрыва в участках 7q22-q32. Для установления точного цитогенетического диагноза у больного ребенка нами было использовано сочетание методов классического кариотипирования с использованием G-окрашивания и молекулярно-цитогенетического анализа (FISH-метода), что позволило выявить редкую несбалансированную хромосомную аномалию у пробанда с верификацией точек разрыва и определить наличие

сбалансированной хромосомной перестройки у матери пробанда. Проведен анализ описанных ранее случаев частичной трисомии хромосомы 7 и обсуждается возможность клинико-генетической корреляции и медико-генетического консультирования в случаях редких хромосомных болезней, требующих обязательного применения современных диагностических молекулярно-цитогенетических технологий.

Материал и методы

На цитогенетическое исследование поступила девочка (1 год 4 месяца) с задержкой психомоторного и речевого развития. Ребёнок от 5-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во всех триместрах, 3-их родов. Родители фенотипически здоровы. Брак неродственный. Первая беременность закончилась рождением дочери с аномалиями развития (кариотипирование не проводилось). Вторая и третья беременности завершились самопроизвольными абортами на разных сроках, от четвёртой родилась девочка с врождённым пороком сердца и грубой задержкой психомоторного развития. Умерла от бронхопневмонии в возрасте 1 года (рис. 1).



I 1, I 2 - фенотипически здоровы

II 1 - МАР

II 2, II 3 - спонтанные аборт на разных сроках

II 4 - ВПС, умер от бронхопневмонии

II 5 - пробанд

Рис. 1. Родословная семьи пробанда.

Пробанд родилась на 39 неделе, самопроизвольными родами. Масса тела при рождении 3250 г (< 75 центилей), длина 58 см (> 97 центилей). Оценка по шкале Апгар 7/8. Девочка дисгармоничного телосложения с неравномерным распределением по телу жировой клетчатки. Наблюдалась деформация головы с уплощённым затылком, брахицефалия,

антимонголоидный разрез глаз, эпикант, длинные ресницы, низко посаженные оттопыренные ушные раковины, выступающая верхняя челюсть, макроглоссия, уплощённая грудная клетка и стопы, арахнодактилия, нарушение дерматоглифики. На момент осмотра окружность головы пробанда была 41 см. Ребёнок не гулил, не сидел, на ноги не опирался, голову не держал, имел отсутствующий взгляд. По заключениям специалистов, у пробанда присутствует тугоухость, частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз, гипоксически-ишемическая энцефалопатия с участками кистозно-глиозной аплазии коры теменно-затылочной области, открытая смешанная компенсированная гидроцефалия, замедление миеленизации головного мозга, атрофические изменения лобно-височных отделов, вторичная вентрикуломегалия, гипоплазия мозолистого тела атрофические изменения мозжечка.

Результаты

Цитогенетическая диагностика

Нами было проведено кариотипирование стандартным методом на метафазах с использованием G-окраски с разрешением до 300-500 дискретных G-сегментов на кариотип. Цитогенетический анализ выявил дополнительный генетический материал в длинном плече хромосомы 1 неизвестного происхождения (рис. 2).

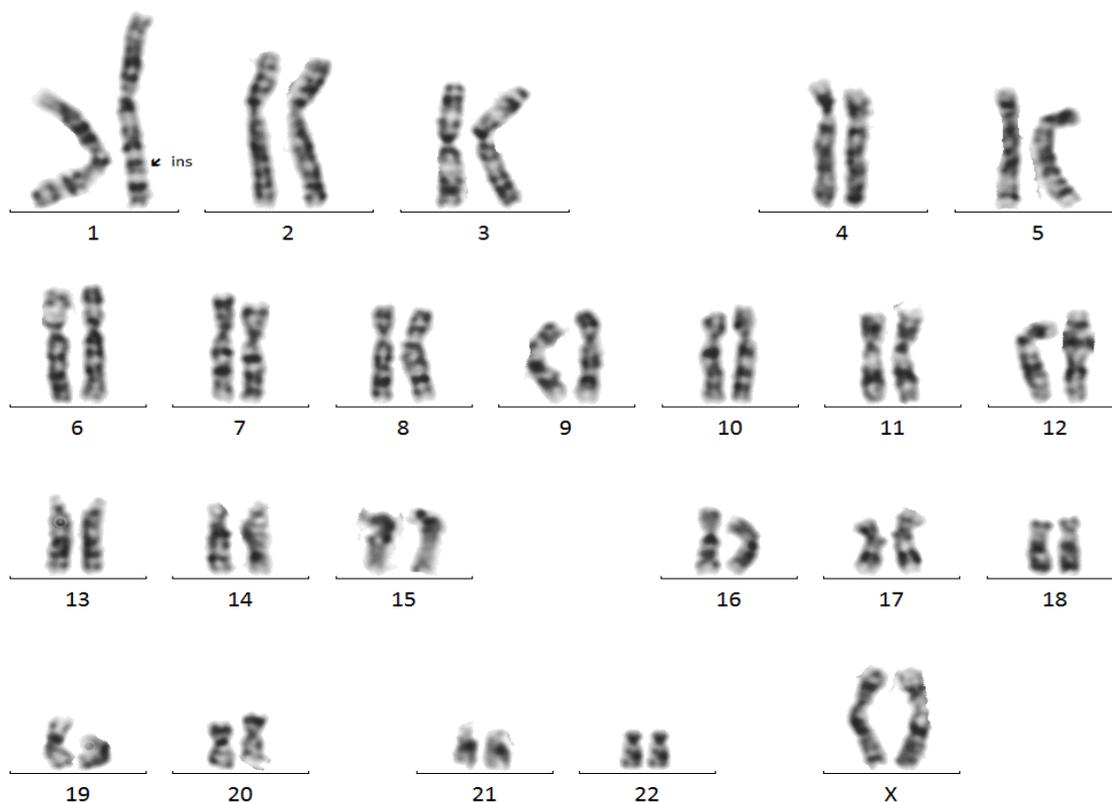


Рис. 2. Кариотип пробанда (G-окраска). В длинном плече хромосомы 1 обнаружен дополнительный генный материал неизвестного происхождения.

При подобных структурных аномалиях необходимо проведение цитогенетического обследования родителей, что позволяет определить, являются ли родители носителями сбалансированной хромосомной перестройки, или же аномалия у ребенка возникла *de novo*. В результате кариотипирования у матери ребёнка обнаружена производная хромосомы 7 с перичентрической инверсией и отсутствием части генетического материала, который, по видимому, был перенесен в хромосому 1. Следовательно, у матери наблюдалась сбалансированная хромосомная перестройка, не имеющая клинического проявления. Кариотип пробанда (больной девочки) был определен как 46,XX,der(1) ins(1;7), т.е. фрагмент хромосомы 7 представлен в трех копиях: две в морфологически нормальных хромосомах 7-й пары и одна - в деривативной хромосоме 1. Таким образом, ребёнок имеет несбалансированную хромосомную аномалию в виде частичной трисомии по хромосоме 7. Однако остался невыясненным вопрос о конкретном фрагменте этой хромосомы, перешедшем в хромосому 1, поскольку при G-окраске участки 7q21 и 7q31 идентичны и определение точек разрыва в хромосоме 7 при дифференциальном G-окрашивании невозможно. Этот вывод подтверждается литературными данными. В частности, ранее было описано два клинически различных случая с предполагаемой идентичной трисомией 7q, причём указывается на возможность ошибки трактовки удвоенного сегмента, т. к. различить dup(7)(q11-q22) и dup(7)(q22-q32) при G-окраске невозможно [32].

Молекулярно-цитогенетический анализ

Для уточнения точек разрыва при данной структурной перестройки нами было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH диагностика) с ДНК-зондом MCG-P-405-01 на участок хромосомы 7q21.3 из коллекции сайт-специфических ДНК-зондов лаборатории цитогенетики и геномики психических заболеваний НЦПЗ РАМН [1; 3; 5; 39; 43]. Фрагмент 7q21.3 остался в перестроенной хромосоме 7 (рис. 3). Анализ результатов молекулярного анализа и G-окрашивания свидетельствует о том, что в хромосому 1 «перешёл» участок 7q21, расположенный проксимальнее участка 7q21.3. По данным FISH-диагностики, участок 7 q21.3 остался в перестроенной хромосоме 7, а в хромосому 1 переместился фрагмент 7q31 (рис. 3). Таким образом, описанная перестройка имеет четыре точки разрыва в хромосоме 7: в локусах при инверсии: p11.2,q11.23 и при инсерции 7q22 - q32 в хромосому 1. Следовательно, кариотип матери можно записать как 46,XX,ins(1;7)(q32;q22q32),inv(7)(p11.2;q11.23). С учётом этих данных кариотип дочери верифицируется как 46,XX, der(1) ins(1;7)(q32;q22q32). Таким образом, у больного ребёнка выявлена частичная трисомия по длинному плечу хромосомы 7 в сегменте 7 q22-q32.

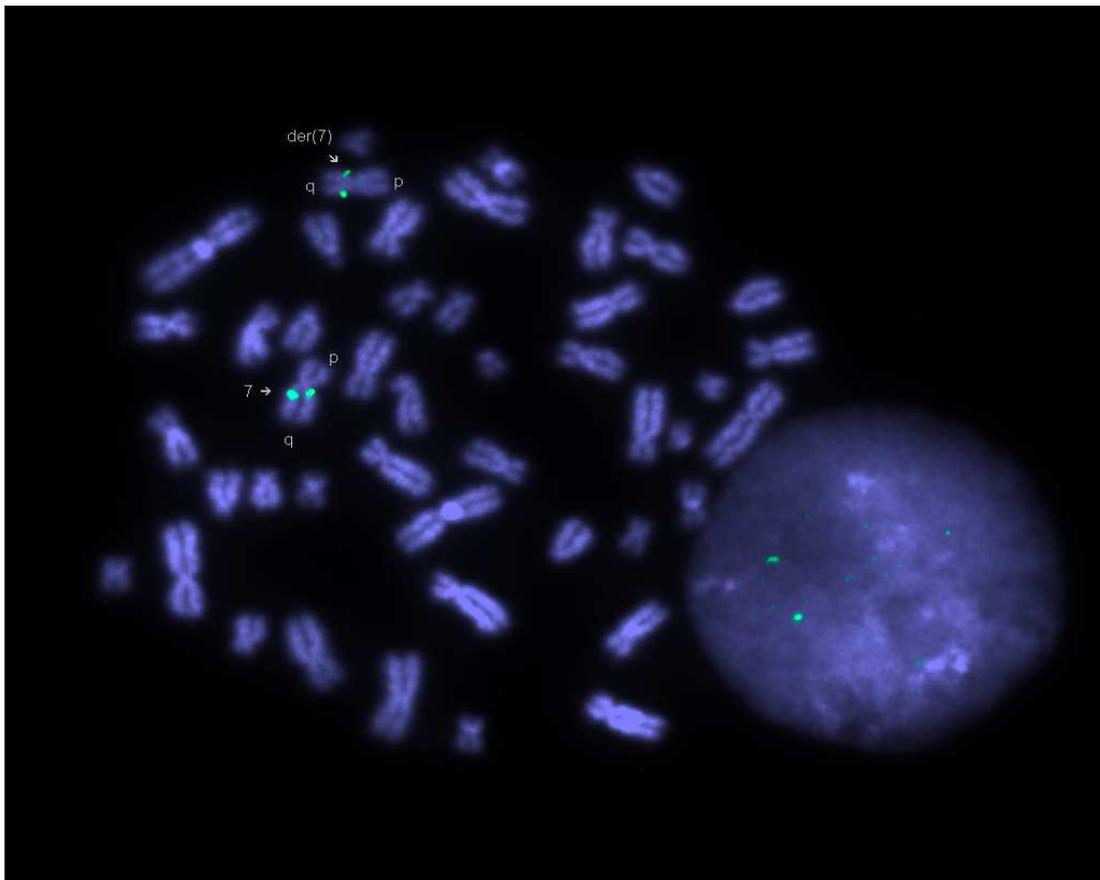


Рис. 3. FISH-диагностика (кариотип матери). Сигнал сайт-специфичного ДНК-зонда (зеленые точки) на участок хромосомы 7q21.3 имеется в нормальной хромосоме 7 и остаётся в длинном плече der(7).

Обсуждение

В литературе описано около 50 случаев частичной трисомии длинного плеча хромосомы 7 [25; 30; 32; 41]. Все они касаются дупликации разных сегментов и отличаются вариабельностью описываемых клинических признаков. Многими авторами были предприняты попытки систематизации данных хромосомных aberrаций и поиска корреляций фенотип-генотип. Например, было высказано предположение о наличии двух разных хромосомных синдромов с частичными дупликациями хромосомы 7q [25]. Первый предполагаемый синдром включал дупликацию дистального сегмента 7q31-qter с клиническими проявлениями в виде низкого веса и роста при рождении, аномалий черепа, отсутствия микроцефалии, а также характеризовался низкопосаженными ушными раковинами, аномалиями мышечного тонуса и умственной отсталостью. Вторым синдромом был ассоциирован с трисомией 7q21(22)-q31 и фенотипическими проявлениями в виде узких глазных щелей, эпиканта, уплощённого переносья, задержкой роста, гипотонией. В то же время Novales et al. [25] при анализе литературных данных условно разделили всех пациентов с частичной трисомией по длинному плечу хромосомы 7 на три группы. Для

пациентов с дупликацией 7q21(22)-q31, отнесённых к группе 1, были характерны определённые лицевые аномалии (узкие глазные щели, эпикант, страбизм, гипертелоризм, лобная борозда), умственная отсталость и гипотония. Пациенты 2-й группы с дупликацией 7q31-qter имели низкий вес при рождении и лицевые аномалии (узкие глазные щели, гипертелоризм, маленький нос, низкопосаженные деформированные ушные раковины, микроретрогнатия, расщелину нёба), умственную отсталость, скелетные аномалии, раннюю смертность. Третью группу составили пациенты с трисомией по локусу 7q32-qter, с низким весом при рождении, лицевыми дисморфиями (низкопосаженные ушные раковины, маленький нос), скелетными аномалиями, гипотонией, умственной отсталостью. Позже Courtens et al. (2001) описали четвёртую группу пациентов, имеющих трисомию по фрагменту 7q21(22)-qter [14]. Фенотип данных пациентов характеризовался лицевыми аномалиями (высокий лоб, гипертелоризм, микрогнатия, низкопосаженные деформированные ушные раковины, расщелина нёба), короткой шеей, гипотонией, скелетными аномалиями и ранней смертью. Однако частичные трисомии ограничиваются не только перечисленными выше группами. Одни авторы описали клиническую характеристику трисомии по проксимальным районам длинного плеча хромосомы 7, а другие - по более дистальным [8; 18; 21; 28; 37].

В табл. 1 суммированы клинические описания 36 пациентов, полученные разными авторами. Мы постарались представить все случаи частичной трисомии 7q, известные к настоящему времени, они систематизированы по сегментам, участвующим в трисомии 7q. Анализ этих данных не обнаружил серьёзных различий между вариантами трисомий длинного плеча хромосомы 7. Задержка умственного развития характерна для всех случаев трисомии 7q, так же как низкий вес при рождении, наличие передней борозды и низкопосаженные ушные раковины. Одновременно с этим гипотония, которая характерна для трисомии q22-qter и q33-qter, встречается при удвоениях фрагментов q32-qter и q22-q31, но отсутствует при q31-qter. Ранняя смерть (в первый год жизни) была выявлена у пациентов с фрагментами q22-qter и q31-qter, что не было выявлено у больных с вовлечением более дистальных фрагментов (табл. 1). У девочки, описанной в настоящей работе, часть клинических признаков совпала с фенотипическими проявлениями при других трисомиях длинного плеча хромосомы 7. Прежде всего, это касается умственной отсталости. Однако этот признак характерен для большинства хромосомных перестроек. С разной степенью частоты реже встречаются деформация головы, аномалии скелета, эпикант, низкорасположенные деформированные ушные раковины, длинные ресницы, макроглоссия, задержка психомоторного и речевого развития, гипотония (табл. 1).

Таблица 1. Клинические особенности частичной трисомии 7q.

Число случаев	Сегмент	Низкий вес при рождении	Макроцефалия	Эпикант	Низкопосаженные ушные раковины	Страбизм	Маленький нос	Макроглоссия	Передняя борозда	Скелетные аномалии	Гипотония	Ранняя смерть	Умственная отсталость	Авторы
1	q11.22-q11.23	+	+	-	+	-	-		-	+	-	+	-	Нoo [18]
2	q11-q22	-	+	-	+	-	-		+	-	-	-	+	Kardon [21]
3	q11-qter	+	-	+	+	+	-		+	+	-	-	+	Wahrman [40]
4	q21.2-22.1	+	+	-	+	+	-		+	+	+	-	+	Lukusa[22]
5	q21.12-q31	+	-	-	+	-	+		-	-	-	-	-	Humphrey [19]
6	q21.2-q31.31	+	+	+		+			+		+	-	+	Weimer [41]
7	q22-q31	-		+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	Grace [17]
8	q22-q31	-		+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	Berger [10]
9	q22-q31	+		-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	Serville [29]
10	q22-q31	+	-	-	-	+	+	-	+		+	-	+	Megarbane[26]
11	q22-q31.2	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	Romain [28]
12	q22-q32	-	-	+	+	-		+		+	+	-	+	Настоящий случай
13	q22-q34	+	-			+	+		+	-			+	Stratton [35]
14	q22-qter	+	+	-	-	-	-		-	+	+	+	+	Rodriguez [27]
15	q22-qter	+		-	+	-	-	+	+	-	+	+		Carpenter [13]
16	q31-qter	+			+	-	+		-	+			-	Alfi [6]
17	q31-qter	+		-	+	-				+		+		Vogel [38]
18	q31-qter	+			+	-	+		-			+		Al Saadi [7]

19	q31-qter	-		-	+	+	-		+	+		+	+	Berger [11]
20	q31.2-qter	-	+	-	+	-	-		+	+	-	-	+	Rodriguez [27]
21	q32-qter	+		-	-	-		+	-	+	-	-	+	Newton [24]
22	q32-qter	+	-		+	-	-		+	+	-	-	+	Bass [9]
23	q32-qter	-/+		+/-	+/-	-/-	+/+	-/+	-/-	+/	+/-	-/-	+/+	Moric-Petrovic* [23]
24	q32-qter	-/+		+/	-/+		-/	-/+	-/	+/-	+/-	-/	+/+	Winsor *[42]
25	q32-qter	+		+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	Schmid [33]
26	q32-qter	+		+	+	-	+			+	+	-	+	Schinzel [31]
27	q32-qter	+		-	+	-	+		-	+		-	+	Felding [16]
28	q32-qter	-		+	-	-	+		+	+	+	-	+	Novalles [25]
29	q32-qter	+	+	+	+	+	+		+	-	+	-	+	Scelsa [30]
30	q33-qter	-	+	+	+	-	+		+	-	+	-	+	Bartsch [8]
31	q33-qter	-		-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	Turleau [36]
32	q34-qter	+/+	+/-	-/+	+/+	-/+	+/+	-/-	-/-	+/+	-/+	-/-	+/+	Romain*[28]
33	q36-qter	-	+	-	-	-	-		+	-	-	-	+	Verma [37]

* - клиника двух пациентов с идентичной трисомией 7q; «+» - признак присутствует; «-» - признак отсутствует

Наиболее близкими случаями трисомии 7q, перекрывающими участок 7 q22-q32, как у нашего пробанда, являются 7q22-q31. Мы не обнаружили страбизм, маленький нос, переднюю борозду. Однако скелетные аномалии и макроглоссия были выявлены только у пробанда, описанного в нашей работе. Специфическими особенностями нашего случая можно считать длинное тело при рождении, тугоухость и частичную атрофию зрительных нервов, свидетельствующих об органических поражениях мозга.

Таким образом, можно предположить, что у ребёнка с хромосомной аномалией, впервые описанной в настоящей работе, представлен новый вариант хромосомной патологии, обусловленный дополнительным фрагментом 7q22-q32, транслоцированным в длинное плечо хромосомы 1 и ставшим причиной частичной трисомии хромосомы 7 по этому локусу. Необходимо также отметить, что в работе Cai с соавторами в 2001 году был описан здоровый мужчина - носитель инсерции q22-q32, чей кариотип осложнён дополнительной перестройкой хромосомы 7 в виде транслокации (сбалансированный кариотип) [12]. Его семейный анамнез был отягощён четырьмя спонтанными абортами и двумя живорождениями с летальным исходом через несколько минут после рождения, а хромосомный статус плодов не был установлен. Поэтому невозможно сделать выводы об aberrациях, имевшихся у них и приведших к такому результату. В то же время инсерция материала хромосомы 7 (7q22-q32) в хромосому 1, вызвавшая хромосомный дисбаланс у нашего пробанда, передана ему матерью. Однако при кариотипировании матери у неё была обнаружена еще дополнительная хромосомная aberrация (инверсия), затронувшая уже перестроенную хромосому 7. Поэтому генный состав деривативной хромосомы 7 у матери характеризуется, по-видимому, одновременной потерей и перемещением участка 7q22-q32 в хромосому 1 с инверсией длинного плеча хромосомы 7. Можно предположить, что столь сложная структурная перестройка могла возникнуть поэтапно. Однако сказать, какая aberrация первична, не представляется возможным. Мать, носительница столь сложной хромосомной перестройки, является единственным ребёнком в семье. Учитывая сложность выявленной структурной хромосомной патологии, можно предположить её сегрегацию из поколения в поколение в данной семье. В семейном анамнезе у матери, наряду с рождением дочерей, зарегистрированы два случая самопроизвольного прерывания беременности. Вероятно, это связано с несбалансированным кариотипом при наследовании деривативной хромосомы 7. Столь сложные структурные сбалансированные хромосомные перестройки родителей, представленные выше, редки. По литературным данным, дети, как правило, наследуют частичную трисомию 7q от матери или отца, носителей сбалансированной транслокации, реже инсерции или инверсии [17; 25; 30; 32; 41]. Родители независимо от пола, предположительно с одинаковой вероятностью, могут оказаться носителями

подобных aberrаций. Появление частичной трисомии 7q также возможно de novo, например при удвоении (дупликации) одного из фрагментов длинного плеча этой хромосомы (табл. 2).

Таблица 2. Варианты хромосомных перестроек с частичной трисомией 7q.

Порядковый номер	Сегмент	Кариотип пробанда с частичной трисомией 7q	Методы исследования	Автор
1	7(q31-qter)	46,XY,der(14)t(7;14)(q31;qter)pat	G-окрашивание	Alfi et al. [6]
2	7(q31-qter)	46,XY,der(5)t(5;7)(q35;q31) pat	G-окрашивание	Al Saadi et al [7]
3	7(q31-qter)	46,XX,der(9)t(7;9)(q31;p24)mat	G -окрашивание	Berger et al. [11]
4	7(q21-qter)	46,XX,der(4)t(4;7)(q35;q21.2)pat	G-окрашивание FISH	Courtens et al. [14]
5	7(q32-qter)	46,XX,der(12),t(7;12)(q32 ;qter)pat	G -окрашивание	Couzin et al. [15]
6	7(q32-qter)	46,XY,der(18),t(7;18)(q32;q23)mat	G-окрашивание	Couzin et al. [15]
7	7(q22-q31)	46,XX,dup(7)(q22;q31.3) de novo	G-окрашивание, FISH,CGH	Megarbane et al. [26]
8	7(q32-qter)	46,XY,der(2),t(2;7)(q37 –q32)pat	G-окрашивание	Schmid et al. [33]
9	7(q32-qter)	46,XY,der(5)t(5;7)(q35;q32) de novo	G-окрашивание, FISH	Scelsa et al. [30]
10	7(q21.2-q31.31)	46,XX,der(10)t(9;10)(p13;q23),der(9)ins(9;7)(p13;q21.2-q31.31)mat	G-окрашивание FISH,CGH	Weimer et al. [41]
11	7(q22-q32)	46,XX, der(1) ins(1;7)(q32;q22q32)mat	G-окрашивание, FISH	Настоящий случай

Обнаруженная нами частичная трисомия 7q22- q32, у ребёнка с умственной отсталостью и аномалиями развития представляется уникальным случаем как с учётом точек разрыва, формирующих сегмент, так и семейной хромосомной перестройки. Выявление сбалансированной aberrации у матери больного ребенка в дальнейшем определит тактику медико-генетического консультирования данной семьи в случае повторной беременности.

Таким образом, использование цитогенетического анализа и FISH-диагностики у пациента с аномалиями развития и умственной отсталостью позволило точно определить сложную хромосомную патологию и обосновать необходимость молекулярно-цитогенетической диагностики подобных случаев. При клинико-генетическом анализе данной aberrации и сравнении с 35 ранее опубликованными случаями частичной трисомии 7q мы не нашли ясных корреляций фенотип-генотип, которые помогли бы вычленировать синдромальные формы частичных трисомий хромосомы 7 (7q→ter). Однако необходимо отметить, что объективное сравнение генетических особенностей и уточнение точек разрыва с идентификацией всех генов, вовлеченных в aberrации, возможно лишь при использовании современных технологий полногеномного сканирования на основе ДНК-

микроматриц (array CGH) [4; 20]. Поэтому дальнейший молекулярный анализ ранее описанных случаев частичных трисомий 7q позволит более детально определить особенности генетических нарушений в каждом конкретном случае этой редкой хромосомой патологии.

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярная цитогенетика в диагностике хромосомных и генных болезней у детей // Росс. вест. перинатал. педиатр. - 2006. – 51 (6). - С. 23-29.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. - М. : Медпрактика-М, 2006. – 300 с.
3. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клиничко-биологические аспекты. - М. : Медпрактика-М, 2008. – 300 с.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней (лекция). // Клин. лаб. диагн. – 2005. - № 11. - С. 21-29.
5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 3. - URL: www.science-education.ru/103-6449.
6. Alfi O.S., Donnel G.N., Kramer S.L. Partial trisomy of the long arm of chromosome No7 // J Med. Genet. - 1973. - № 10. - P. 187-189.
7. Al Saadi A., Moghadan H.A. Partial trisomy of the long arm of chromosom 7 // Clin. Genet. - 1976. - № 9. - P. 250-254.
8. Bartsch O., Kalbe U., Ngo T.K.N., Lettau R. and Schwiner E. Clinical diagnosis of partial duplication 7q // Am J. Med. Genet. - 1990. - № 37. - P. 254-257.
9. Bass H.N., Crandall B.F., Marcy S.M. Two different chromosome abnormalities resulting from a translocation carrier father // J. Pediat. - 1973. - № 83. - P. 1034-1038.
10. Berger R., Derre J., Ortiz M.A. Partial trisomies of the long arm of 7 chromosome // Nouv. Presse Med. - 1974. - № 3. - P. 1801-1804.
11. Berger R., Turc C., Wachter H., Begue G. Partial 7q trisomy // Clin. Genet. - 1977. - № 11. - P. 39-42.

12. Cai Tao, Yu Ping, Tagle D.A., Lu D., Chen Y., Xia J. A de novo complex chromosomal rearrangement with a translocation 7;9 and 8q insertion in a male carrier with no infertility // *Human Reproduction*. - 2001. - Vol. 16, № 1. - P. 59-62.
13. Carpentier S., Rethore M.-O., Lejeune J. Trisomie partielle 7q par translocation familiale t(7;12)(q22;q24) // *Ann Genet(Paris)*. - 1972. - № 15. - P. 283-286.
14. Courtens W., Vroman S., Vandenhove J., Wiedemann U., Schinzel A. Pre- and perinatal findings in partial trisomy 7q resulting from balanced parental translocations t(7;21) and t(4;7) // *Prenat. Diagn.* - 2001. - № 21. - P. 642-648.
15. Couzin D.A., Haites N., Watt J.L. and Johnston A.W. Partial trisomy 7 (q32----qter) syndrome in two children // *J. Med. Genet.* - 1986 23(5): 461–465.
16. Felding I., Mitelman F. A child with a partial trisomy 7 and 20 inherited from the mother // *Hereditas*. - 1979. - № 91. - P. 91-95.
17. Grace El., Sutherland G.R., Stark G.O., Bain A.D. Partial trisomy of 7q resulting from a familial translocation // *Ann. Genet. (Paris)*. - 1973. - № 16. - P. 51-54.
18. Hoo J.J., Lorenz R., Fischer A., Fuhrmann W. Tiny interstitial duplication of proximal 7q in association with a maternal paracentric inversion // *Hum.Genet.* - 1982. - № 62. – P. 113-116.
19. Humphreys M.W. Duplication 7q resulting from a maternal insertional translocation // *Journal Medical Genetics*. - 1991. - № 28. - P. 562-574.
20. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russia cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // *Molecular Cytogenetics*. - 2012. - Vol. 5, № 1. - P. 46.
21. Kardon N.B., Pollack L., David J., Broekman A., Krauss M. De novo duplication of the 7q11-q22 region // *J. Med. Genet.* - 1983. - № 20. - P. 471-473.
22. Lukusa T., Fryns J.P. Syndrome of facial, oral and digital anomalies due to 7q21.2→q22.1 **duplication.1998 // Am. J. Med. Genet. - № 80. - P. 454-458.**
23. Moric-Petrovic S., Laca Z., Krajgher A. Translocation reciproque dans la famille de deux proposants Avec une trisomie partielle du chromosome 7q // *Ann. Genet. (Paris)*. - 1976. - № 19. - P. 133-136.
24. Newton M.S., Cunningham C., Jacob P.A., Price W.H., Fraser I.A. Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part II: Autosomal abnormalities // *Clin. Genet.* - 1972. - № 3. - P. 226-248.
25. Novales M.A, Fernandez-Novoa, Hevia A., San Martin V., Galera H. Partial trisomy for the long arm of chromosome 7 // *Hum. Genet.* - 1982. - № 62. - P. 378-381.

26. Megarbane A., Gosset P., Souraty N., Lapiere J.M., Turleau C., Vekemans M., Loiselet J., Prieur M. Chromosome 7q22-q31 duplication: report of a new case and review // *Am. J. Med. Genet.* - 2000. - Vol. 95, № 2. - P. 164-168.
27. Rodriguez L., Lopez F., Paisan L., de la Red Mdel M., Ruiz A.M., Blanco M., Antelo Cortizas J., Martinez-Frias M.L. Pure partial trisomy 7q: two new patients and review // *Am. J. Med. Genet.* - 2002. - Vol. 113, № 2. - P. 218-224.
28. Romain D.R., Cairney H., Stewart D., Columbano-Green L.M., Garry M., Parslow M.I., Parfitt R., Smythe R.H., Chapman C.J. Three cases of partial trisomy 7q owing to rare structural rearrangements of chromosome 7 // *J. Med. Genet.* - 1990. - № 27. - P. 109-113.
29. Serville F., Broustet A., Sandler B., Bourdeau M.J., Leloup M. Partial 7q trisomy // *Ann. Genet.* - 1975. - Vol. 18, № 1. - P. 67-70.
30. Scelsa B., Bedeschi F.M., Gueneri S., Lalatta F., Introvini P. Partial trisomy of 7q: case report and literature review // *J. Child. Neurol.* - 2008. - № 23. - P. 572-579.
31. Schienzel A., Tonz O. Partial trisomy 7q and probable partial monosomy of 5p in the son of a mother with a reciprocal translocation between 5p and 7q // *Hum. Genet.* - 1979. - № 53. - P. 121-124.
32. Schienzel A. Catalogue of unbalanced chromosome in man // *Health & Fitness.* - 2001. - P. 330.
33. Schmid M., Wolf J., Nestler H., Krone W. Partial trisomy for the long arm of chromosome 7 due to familial balanced translocation // *Hum. Genet.* - 1979. - № 49. - P. 283-289.
34. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Ioannou I., Georghiou A., Hadjimarcou M., Patsalis P.C., Roizes G., Sharonin V.O., Kravets V.S., Vorsanova S.G. Identification and molecular-cytogenetic characterization of large subset of human plasmids, cosmids PAC and YAC clones: the search of DNA probes for preand postnatal diagnosis // *Cs. Pediatrie.* - 1997. - № 52. - P. 529-538.
35. Stratton R.F., DuPont B.R., Mattern V.L., Schelonka R.L., Moore C.M. Interstitial duplication of 7(q22→q34) // *Am. J. Med. Genet.* - 1993. - Vol. 47. - № 3. - P. 380-382.
36. Turleau C., Rossier A., Montis G. de, Roubin M., Chavin-Colin F., Grouchy J. de. Trisomie partielle 7q. Un ou deux syndromes? A propos d'une nouvelle observation // *Ann. Genet. (Paris).* - 1976. - № 19. - P. 37.
37. Verma R.S., Conte R.A., Pitter J.H. Tandem duplication of the terminal band of the long arm of chromosome 7 (dir dup(7)(q36-qter)) // *J. Med. Genet.* - 1992. - № 29. - P. 344-345.
38. Vogel W., Siebers J.-W., Reinwein H. Partial trisomy 7q // *Ann. Genet. (Paris).* - 1973. - № 16. - P. 277-280.
39. Vorsanova S.G., Koloti A.D., Sharonin V.O. et al. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation // *Am. J. Hum. Genet.* - 1998. - Vol. 63. - № 4. - P. 154-155.

40. Wahrman J., Cohen M.M., Rosenmann A. et al. A long unidentifiable extra chromosomal segment-a possible duplication of human 7q // *Cytogenet. Cell Genet.* - 1978. - № 20. - P. 160-168.
41. Weimer J., Heidemann S., von Kaisenberg C.S., Grote W., Amold N., Bens S., Caliebe A. Isolated trisomy 7q21.2-31.31 resulting from a complex familial rearrangement involving chromosomes 7,9 and 10 // *Mol. Cytogenet.* - 2011. - Vol. 4. - № 28 doi: 10.1186.
42. Winsor E.J.T., Palmer C.G., Ellis P.M., Hunter J.L.P., Ferguson-Smith M.A. Meiotic analysis of a pericentric inversion, inv(7)(p22;q32), in the father of a child with a duplication deletion of chromosome 7 // *Cytogenet. cell Genet.* - 1978. - № 20. - P. 169-184.
43. 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. In book: *Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives* / Eds M. Macek, D.Bianchi, H.Cuckle. – Prague, 2002. - P. 275-283.