

ДИСОМИЯ ХРОМОСОМЫ Y У МАЛЬЧИКА С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ, АУТИЗМОМ И МИКРОАНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ, РОЖДЁННОГО В КРОВНОРОДСТВЕННОМ БРАКЕ

Кравец В.С.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}, Колотий А.Д.^{1,2}, Боченков С.В.¹, Гордеева М.Л.¹, Юров Ю.Б.^{1,2,3}

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

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, e-mail: yurov@hotmail.com;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

В статье рассматривается редкий случай задержки психоречевого развития, признаков аутизма и микроаномалий у мальчика 3 лет с дисомией хромосомы Y, рождённого в кровнородственном браке. Отмечается, что клинические признаки, обнаруженные у пробанда, не совсем совпадают с классическими симптомами синдрома дисомии хромосомы Y. Подчеркивается необходимость применения молекулярно-цитогенетических технологий, таких как флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и молекулярное кариотипирование (серийная сравнительная геномная гибридизация или arrayCGH) с целью выявления возможных геномных аномалий, не обнаруживаемых стандартным (классическим) цитогенетическим методом, способных повлиять на клиническую картину, отмеченную у данного пациента. Обсуждается возможное влияние на симптомокомплекс пробанда сочетания дисомии хромосомы Y и инбридинга (коэффициент инбридинга 1/32) в данной семье.

Ключевые слова: дисомия хромосомы Y, задержка психоречевого развития, аутизм, инбридинг, FISH.

DYSOMY OF CHROMOSOME Y IN A RETARDED BOY WITH AUTISM AND MICROANOMALIES, BORN IN A CONSANGUINEOUS MARRIAGE

Kravets V.S.^{1,2,3}, Vorsanova S.G.^{1,2,3}, Iourov I.Y.^{1,2,4}, Kolotii A.D.^{1,2}, Bochenkov S.V.¹, Gordeeva M.L.¹, Yurov Y.B.^{1,2,3}

¹Academician Yu.E. Veltishev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

²FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, e-mail: yurov@hotmail.com;

³Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

In this article we describe a rare case of developmental delay, signs of autism and microanomalies in a 3-year-old boy with chromosome Y dysomy, born in a consanguineous marriage. It is signed that the symptoms, found in the proband, do not totally coincide with classical symptoms of chromosome Y dysomy. We describe necessity of molecular-cytogenetic technologies, such as fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and molecular karyotyping (array comparative genome hybridization or array CGH) in such cases for identification of possible genome anomalies, not revealed by standard (classic) cytogenetic method, that may influence on the phenotype of the patient. Possible influence of a combination of this chromosomal anomaly and inbreeding on clinical symptoms of the boy is discussed.

Keywords: chromosome Y dysomy, developmental delay, autism, inbreeding, FISH.

Среди обширного спектра хромосомных и геномных аномалий, обнаруживаемых у детей с задержкой психоречевого и полового развития, видное место занимают различные численные

и структурные аномалии половых хромосом (гоносом). Наиболее изучены и часто встречаются синдромы Шерешевского-Тернера (кариотипы - 45,X; 46,X,i(Xq); 45,X/46,XX и другие), Клайнфельтера (кариотипы - 47,XXY; 48,XXXY и другие), трисомии хромосомы X (кариотип - 47,XXX) и дисомии хромосомы Y (кариотип - 47,XYY) [2; 15]. Наблюдаются как регулярные, так и мозаичные формы этих синдромов; возможен тканевой мозаицизм. Клинические признаки пациентов сильно варьируют от почти полного их отсутствия, особенно в случаях мозаицизма с малой долей аномального клона, до выраженной умственной отсталости, пороков и микроаномалий развития, нарушения репродуктивных функций и других симптомов. Диагностика подобных случаев нередко, особенно при мозаицизме и структурных перестройках, требует применения таких молекулярно-цитогенетических методов исследований, как флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с хромосомоспецифичными и сайтспецифичными ДНК зондами [10], метафазная сравнительная геномная гибридизация, а также серийная сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микроматрицах (аггау CGH), что позволяет уточнить генетический диагноз и проводить корректное медико-генетическое консультирование семей [3; 4; 7; 11].

Частота встречаемости синдрома дисомии хромосомы Y – 1-1,5:1000 новорождённых [1; 2; 14], а среди мужчин с психическими отклонениями пациенты с дисомией хромосомы Y встречаются в 0,45-15% случаев [15]. В основном дисомия хромосомы Y возникает в результате неправильного расхождения хромосом в отцовском мейозе II [16]. По данным литературы, при синдроме дисомии хромосомы Y отсутствуют обязательные признаки, характерные для гоносомных синдромов, но среди необязательных признаков часто отмечают высокий рост, умственную отсталость различной степени тяжести, нарушение половой дифференцировки (крипторхизм, гипогонадизм, дисплазия гениталий); у примерно 30% мужчин с этим синдромом отмечено нарушение репродуктивной функции [13], агрессивное, иногда асоциальное поведение, психопатические черты характера (импульсивность, отсутствие сильных привязанностей, плохое владение собой по поводу примитивных эмоций), черты аутизма; у некоторых больных выявляют шизофрению, депрессивные психозы, тяжёлые формы психопатии и эпилепсии. Среди других аномалий отмечают макроцефалию, прогнатизм, выступающие надбровные дуги, высокое нёбо, гипертрофию языка, увеличение конечностей. Показано также, что большинство опубликованных случаев данного синдрома обнаруживают во взрослых и детских психиатрических лечебницах и лечебно-профилактических учреждениях для содержания социально опасных пациентов, а также в тюрьмах [2; 5]. В целом для синдрома дисомии хромосомы Y характерно разнообразие клинических проявлений, что представляет

большой интерес для клинических генетиков и заставляет тщательно исследовать каждый такой случай с целью накопления данных и установления корреляции «фенотип-генотип». Мы представляем результаты обследования ребенка мужского пола с дисомией хромосомы Y, имеющего клинические проявления, не совсем характерные для этого синдрома.

Материалы и методы

В работе обследовался мальчик в возрасте 3 лет. Культура лимфоцитов периферической крови, приготовление препаратов, дифференциальное окрашивание хромосом по длине и анализ кариотипа проводились по стандартным методикам (GTG- и CBG-окрашивание хромосом по длине) [2]. Кроме классического цитогенетического анализа, также было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование – флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с центромерными хромосомоспецифичными ДНК-зондами на хромосомы X и Y из оригинальной коллекции лаборатории [10; 18; 20]. Гибридизация и анализ препаратов проводились по стандартным протоколам [17; 19].

Результаты

В клинику института для обследования поступил ребенок 3 лет, родившийся от 2-й беременности, 2-х физиологических родов с массой тела 3750 г, длиной - 54 см. От 1-й беременности родился здоровый мальчик, ему 5 лет. Причиной обращения послужили следующие клинические признаки: задержка психоречевого развития и аномалии поведения. При осмотре ребенка отмечены такие симптомы, как ограниченность понимания обращенной речи, несформированность навыков опрятности и самообслуживания, стереотипные действия с предметами неигрового назначения, резко отрицательная реакция на запреты и ограничения в виде падения на пол и ударов головой об пол, а также агрессии к окружающим (укусы и т.д.), ходьба на цыпочках. Кроме того, у пациента обнаружены хронические кататоно-аффективные расстройства, аллергические реакции на пыль, плесень и шоколад, дисфункция желчного тракта, плоско-вальгусная деформация стоп, пролапс митрального клапана. Из родословной (рис. 1) видно, что прапрадеды пробанда по отцовской и материнской линиям являются родными братьями, и таким образом, родители пробанда – троюродные сибсы. В родословной, со слов родителей, не выявлено случаев умственной отсталости или пороков развития, у деда по отцовской линии обнаружен полиноз, у деда по материнской линии – ишемическая болезнь сердца (ИБС).

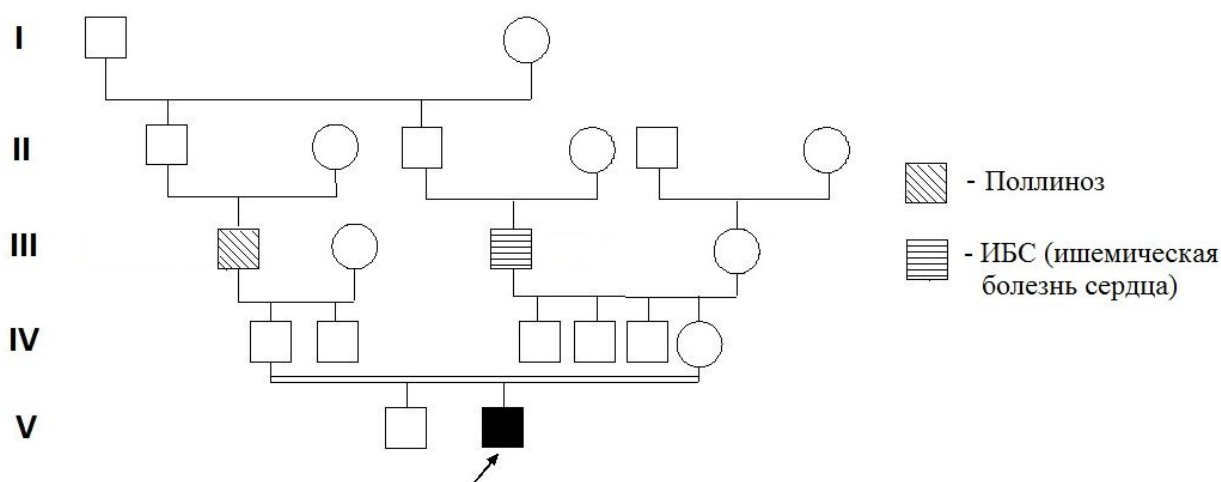


Рис. 1. Родословная пациента с синдромом дисомии хромосомы Y

На основании клинических признаков принято решение о проведении цитогенетического исследования. Из анализа кариотипа (рис. 2) видно, что у пробанда выявлены две хромосомы Y. В результате проведённых цитогенетических исследований кариотип пробанда (GTG- и CBG-окрашивания хромосом по длине) - 47,XY₂. Других численных или структурных аномалий хромосом, обнаружимых стандартными цитогенетическими методами, у данного пациента не выявлено.

Для исключения мозаицизма проведено FISH исследование (рис. 3), при котором не обнаружено предполагавшегося хромосомного мозаицизма гоносом, и дисомию хромосомы Y следует считать регулярной и возникшей *de novo*: 47,XY₂. ish (DXZ1x1;DYZ3x2) [100]. nuc ish (DXZ1x1;DYZ3x2) [1000]. Таким образом, после проведения цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований ребёнку поставлен диагноз – синдром дисомии хромосомы Y.

На основании результатов цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований с учётом родства родителей принято решение о дополнительном проведении пробанду молекулярно-цитогенетического исследования – серийной сравнительной геномной гибридизации (молекулярного кариотипирования или агау CGH) [4; 8; 11]. Проведение молекулярного кариотипирования данному пациенту позволит выявить возможные аномалии генома, а также установить участки потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), которые в данном случае ввиду родства родителей (троюродные сибсы) могут быть обширны и способны значительно (негативно) повлиять на клинические проявления у пробанда [12].

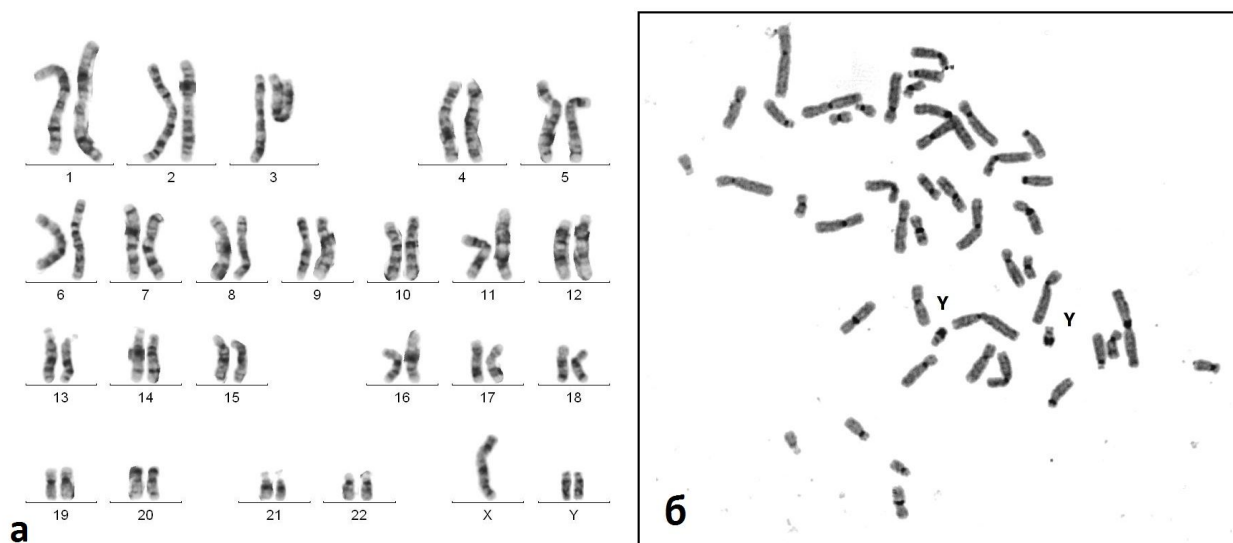


Рис. 2. Кариотип пробанда после проведения GTG- (а) и CBG- (б) окрашивания (47,XYY)

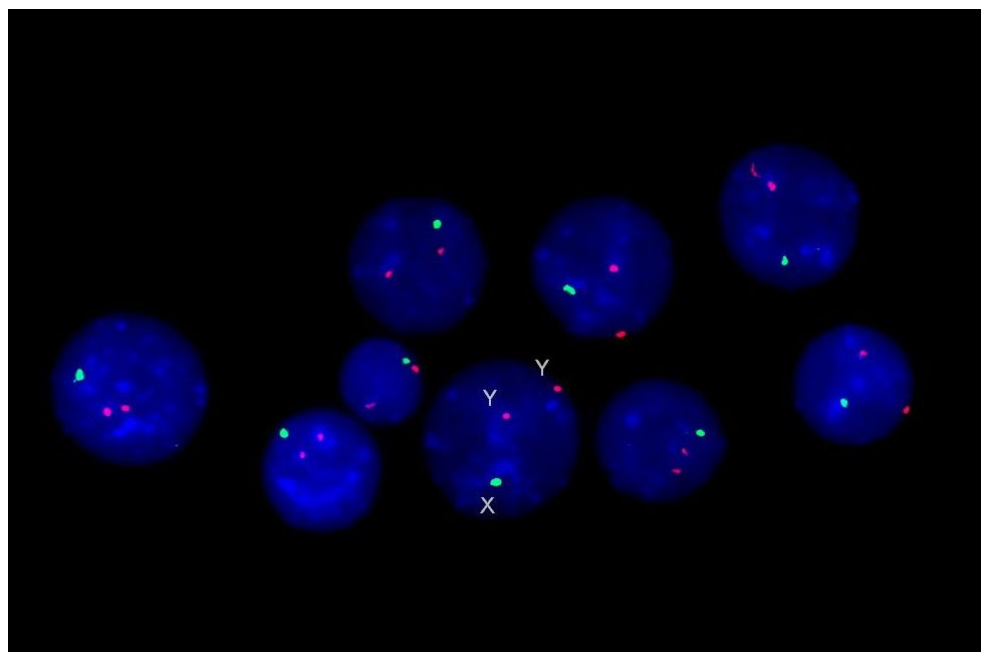


Рис. 3. Результаты FISH-исследования с центромерными ДНК-зондами на хромосомы X и Y (зеленые сигналы – хромосома X, красные – хромосома Y)

На рисунке представлены интерфазные ядра лимфоцитов периферической крови, в каждом из которых по две хромосомы Y.

Обсуждение

В достаточно широком спектре различных численных и структурных аномалий половых хромосом (гоносом) дисомия хромосомы Y занимает особое место благодаря исключительной вариабельности клинических признаков данного синдрома: от почти полного отсутствия каких-

либо патологических проявлений до умственной отсталости тяжёлой степени; бесплодие наблюдается лишь в 30% пациентов, и прежде всего это связано с нарушением сперматогенеза. Причины клинического полиморфизма при этом синдроме не всегда ясны и могут быть связаны с иными хромосомными (геномными) микроаномалиями, не обнаружимыми стандартными методиками классического кариотипирования [4; 7].

Данный случай необычен тем, что у пациента с регулярной дисомией хромосомы Y отмечены выраженные черты аутизма, что при данной патологии наблюдается нечасто [4]; вероятно, на картину заболевания повлияло и то, что ребёнок рождён в кровнородственном браке (родители – троюродные сибсы и принадлежат к одному и тому же этносу (аварцы) Северного Кавказа, где кровнородственные браки у некоторых народов нередки); поэтому у пробанда возможно наличие обширных участков потери гетерозиготности (LOH) более чем в 3% генома (коэффициент инбридинга 1/32) [6; 12]. Именно молекулярное кариотипирование и биоинформатический анализ *in silico* позволит выявить данные участки, что при их наличии может привести и к возникновению различных наследственных аномалий [8; 9]. С учётом всех данных этой семье рекомендовано медико-генетическое консультирование с возможной пренатальной диагностикой при повторном деторождении.

Заключение

В данной статье мы рассматриваем необычный случай синдрома дисомии хромосомы Y у мальчика, рождённого в кровнородственном браке. Изучение влияния на клинические проявления у пробанда как регулярной формы дисомии хромосомы Y, так и кровнородственного брака весьма важно для понимания вариабельности клинических проявлений синдрома дисомии хромосомы Y. Проведение агау CGH (молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах) с последующим биоинформатическим анализом позволит выявить возможные дополнительные микроаномалии генома, не обнаруженные классическими цитогенетическими методами, а также участки потери гетерозиготности (LOH), которые тоже могут влиять на фенотип [8; 9].

Накопление данных о подобных случаях позволит более эффективно устанавливать корреляцию «фенотип-генотип», корректно описывать особенности фенотипа при различных хромосомных синдромах и проводить медико-генетическое консультирование семей с ребёнком, рождённым в кровнородственном браке.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин : обзор литературы // Пробл. репродукции. – 1998. – № 2. – С. 12-21.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. – М. : Медпрактика, 2006. – 300 с.
3. Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Куринная О.С., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - Т. 109, № 6. - С. 54-64.
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (arrayCGH) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 113, № 8. - С. 46-49.
5. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Цитогенетика и молекулярная цитогенетика аутизма. - М. : Издательский дом Академии Естествознания, 2016. – 144 с.
6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. - М. : Мир, 1989. – Т. 2. – С. 341.
7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 11. - С. 21-29.
8. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. - М. : Медпрактика, 2014. – 384 с.
9. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций // Фундаментальные исследования. – 2015. - № 2-19. – С. 4209-4214.
10. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестник РАМН. - 2001. - № 7. - С. 26-31.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases // Current Genomics. - 2012. - Vol. 13. – N 6. - P. 477-488.

12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A., Zelenova M.A., Yurov Y.B. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy // *Mol Cytogen.* – 2015. – Vol. 8. – № 1. – 8 p.
13. Milazzo J.P., Rives N., Mousset-Simeon N., Mace B. Chromosome constitution and apoptosis of immature germ cells present in sperm of two 47,XYY infertile males // *Hum. Reprod.* – 2006. – 21. – P. 1749–1758.
14. Robinson D.O., Jacobs P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47, XYY karyotype // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – N 8. – P. 2205–2209.
15. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. - Berlin, New York, de Gruyter, 2001. – 966 c.
16. Shah K., Sivapalan G., Gibbons N., Tempest H., Griffin D.K. The genetic basis of infertility // *Reproduction.* – 2003. – N 126. – P. 13-25.
17. 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. – N 16 (4). – P. 115-116.
18. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Fayet F., Roizes G., Malet P. Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence *in situ* hybridization of postreplicated cells with site-specific cosmid contig probes // *Prenatal diagn.* – 1995. – № 15. – P. 237-238.
19. Yurov Y.B., Laurent A.-M., Marcais B., Vorsanova S.G., Roizes G. Analysis of pericentromeric chromosome 21 specific YAC clones by FISH: identification of new markers for molecular cytogenetic application // *Hum. Genet.* – 1995. – № 95. – P. 287-293.
20. 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.