

doi 10.18699/vjgb-25-68

## Редкий случай однородительской дисомии хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом по трисомии 9

А.С. Яковлева , Ж.Г. Маркова , Л.А. Бессонова , Н.В. Шилова 

Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 shenkayter@icloud.com

**Аннотация.** Однородительская дисомия хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня хромосомы 9 – редкое хромосомное нарушение. Один из механизмов формирования однородительской дисомии – коррекция анеуплоидии, приводящая также к мозаицизму низкого уровня. Трудности диагностики мозаичных анеуплоидий связаны с ограничениями в чувствительности и разрешающей способности стандартных цитогенетических методов, затрудняющих выявление мозаицизма низкого уровня. Различное соотношение клеточных линий в тканях пациента или неоднородность образцов одной и той же ткани не позволяют однозначно определить влияние мозаичной трисомии на формирование фенотипа пациента. Фенотипические признаки мозаичной трисомии 9 (Т9) отличаются широкой вариабельностью. В пренатальном периоде при этой хромосомной патологии часто отмечается внутриутробная задержка развития. У живорожденных с мозаицизмом по Т9 могут наблюдаться характерные фенотипические особенности, такие как черепно-лицевые аномалии (микрогнатия, аномалии ушей), сколиоз, низко посаженные уши, дисплазия тазобедренного сустава, судороги и задержка развития, а также проблемы с кормлением и дыханием. С целью установления диагноза у пациента с множественными стигмами дисэмбриогенеза и задержкой психомоторного развития проведено комплексное исследование молекулярно-цитогенетическими методами, включающее хромосомный микроматричный анализ (ХМА) высокого разрешения и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) с таргетными ДНК-зондами. ХМА показал наличие участков потери гетерозиготности на хромосоме 9, свидетельствующее об однородительской дисомии, и позволил предположить мозаицизм низкого уровня по Т9. Дополнительный FISH-анализ культивированных лимфоцитов с ДНК-зондами на различные районы хромосомы 9 позволил установить мозаицизм низкого уровня по Т9. Результаты нашего исследования согласуются с представлением о том, что мозаицизм по хромосоме 9 в сочетании с однородительской дисомией является сложной генетической аномалией, которая может привести к задержке развития, нарушению роста и особенностям поведения. ХМА и FISH – это эффективные методы диагностики однородительской дисомии и мозаицизма низкого уровня по трисомии хромосомы 9.

**Ключевые слова:** мозаицизм; трисомия хромосомы 9; однородительская дисомия хромосомы 9; хромосомный микроматричный анализ (ХМА); FISH

**Для цитирования:** Яковлева А.С., Маркова Ж.Г., Бессонова Л.А., Шилова Н.В. Редкий случай однородительской дисомии хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом по трисомии 9. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):629-635. doi 10.18699/vjgb-25-68

## A rare case of uniparental disomy 9 concomitant with low-level mosaicism for trisomy 9

A.S. Iakovleva , Zh.G. Markova , L.A. Bessonova , N.V. Shilova 

Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 shenkayter@icloud.com

**Abstract.** Uniparental disomy of chromosome 9, in combination with low-level mosaicism for chromosome 9, represents a rare chromosomal disorder. One of the mechanisms underlying the formation of uniparental disomy is the trisomy rescue, which concurrently results in low-level mosaicism. The diagnosis of mosaic aneuploidies poses significant challenges due to the limited sensitivity and resolution of conventional cytogenetic methods, which often fail to detect low-level mosaicism. Additionally, the variable distribution of cell lines within the patient's tissues, as well as the heterogeneity of samples derived from the same tissue, complicates the precise determination of the impact of mosaic trisomy on the phenotypic expression. Phenotypic manifestations associated with mosaic trisomy 9 are characterized by considerable variability. During the prenatal period, intrauterine growth restriction is frequently observed in cases of this chromosomal abnormality, although this finding is not pathognomonic for the condition. In liveborn infants with trisomy 9 mosaicism, characteristic phenotypic features may include craniofacial anomalies (such as micrognathia and ear malformations), scoliosis, low-set ears, feeding and respiratory difficulties, hip dysplasia, seizures, and develop-

mental delays. To establish a diagnosis in a patient presenting with multiple dysembryogenic stigmata and psychomotor retardation, a comprehensive molecular cytogenetic analysis was conducted. This included high-resolution chromosomal microarray analysis (CMA) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) using targeted DNA probes. CMA identified regions of loss of heterozygosity (LOH) on chromosome 9, indicative of uniparental disomy, and suggested the presence of low-level mosaicism for trisomy 9. Subsequent FISH analysis of cultured lymphocytes, employing DNA probes specific to various regions of chromosome 9, confirmed the low-level mosaicism for trisomy 9. The results of our study are consistent with the idea that mosaicism for chromosome 9, particularly when combined with uniparental disomy, constitutes a complex genetic anomaly that can lead to a spectrum of phenotypic manifestations, including developmental delay, growth abnormalities, and behavioral anomalies. CMA and FISH are highly effective methods for the diagnosis of uniparental disomy and low-level mosaicism involving chromosome 9.

**Key words:** mosaicism; trisomy 9; uniparental disomy 9; chromosomal microarray analysis (CMA); FISH

**For citation:** Iakovleva A.S., Markova Zh.G., Bessonova L.A., Shilova N.V. A rare case of uniparental disomy 9 concomitant with low-level mosaicism for trisomy 9. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):629-635. doi 10.18699/vjgb-25-68

## Введение

Однородительская дисомия (ОРД) – это генетическая аномалия, при которой оба гомолога хромосомы или сегмента хромосомы наследуются только от одного родителя, в отличие от нормальной мейотической сегрегации, когда ребенок получает один гомолог от отца и один – от матери. Термин ОРД (UPD) был впервые введен в 1980 г. (Engel, 1980) и основывался на том, что частичная диплоидная последовательность ДНК, а иногда и целая пара хромосом могут быть унаследованы исключительно от одного из родителей. Значение этого феномена для клинической медицины было признано только в 1990-х годах, когда было доказано, что ОРД является одной из возможных причин двух синдромов умственной отсталости: синдрома Прадера–Вилли и синдрома Ангельмана (Cassidy, Schwartz, 1998). ОРД разделяют на изодисомию – если две копии одной хромосомы унаследованы от одного из родителей, и гетеродисомию – когда пара гомологичных неидентичных хромосом унаследована от одного из родителей (Chen Q. et al., 2023). Частота однородительской дисомии сильно варьирует для разных хромосом (Eggermann et al., 2015). Самые высокие значения частоты ОРД описаны для акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22 вследствие их вовлеченности в образование робертсоновских транслокаций, которые представляют собой хромосомные перестройки в результате слияния длинных плеч и центромер двух акроцентрических хромосом с потерей части материала их коротких плеч.

Для большинства хромосом ОРД не имеет клинических последствий. Однако на хромосомах 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15 и 20 присутствуют гены, которые экспрессируются только с отцовского или материнского аллеля. ОРД этих хромосом будет приводить к возникновению соответствующих болезней импринтинга, а также к проявлению аутосомно-рецессивного заболевания и X-сцепленным рецессивным заболеваниям у женщин. Редкое наследование обеих половых хромосом является механизмом передачи X-сцепленных заболеваний от отца к сыну (Del Gaudio et al., 2020).

Клинические последствия ОРД могут варьировать от умственной отсталости разной степени и/или синдромов множественных врожденных аномалий до бессимптомного течения заболевания. Однако отмечается, что ОРД аутосом чаще всего сопровождается внутриутробной за-

держкой роста, дисморфизмами или множественными врожденными пороками развития (Kotzot, 2002).

Распространенность ОРД составляет приблизительно один случай на 5000 новорожденных (Liehr, 2010). Анализ данных более 4 млн участников исследования частной генетической компании 23andMe и 431 094 участников североамериканского биобанка UK Biobank показал, что ОРД для всех хромосом (а не только хромосом, несущих импринтированные регионы) обнаруживается с частотой один случай на 2000 рождений. Поскольку база данных 23andMe включает в себя по большей части здоровых людей из общей популяции, это более репрезентативная оценка общей популяционной частоты ОРД. Данные базы 23andMe позволяют сделать вывод, что ОРД хромосом, не несущих импринтированные гены или гены, ассоциированные с аутосомно-рецессивными заболеваниями, часто не является причиной патологического фенотипа (Del Gaudio et al., 2020).

Наиболее распространенный механизм ОРД – нарушение расхождения хромосом во время мейоза или митоза. Основные механизмы возникновения ОРД: коррекция моносомии, коррекция трисомии, митотическая ошибка, комплементация гамет (Nakka et al., 2019). Коррекция анеуплоидии происходит либо за счет потери третьей хромосомы (коррекция трисомии), либо за счет дупликации моносомной хромосомы (коррекция моносомии). Коррекция трисомии может происходить вследствие анафазного отставания хромосом и способствовать формированию ОРД.

Трисомия хромосомы 9 (Т9) – это редкая хромосомная аномалия, которая может быть обнаружена в мозаичной или немозаичной форме (Cantú et al., 1996). Синдром Т9 в регулярной форме несовместим с живорождением и отмечается в 2.2–2.7 % случаев самопроизвольных аборт в первом триместре беременности (Benn, Grati, 2021). Тем не менее описаны постнатально диагностированные пациенты с мозаичной Т9 (Bruns, Campbell, 2015). У большинства индивидов с мозаичной Т9 в пренатальном периоде отмечались задержка внутриутробного развития или «малый вес», маловодие, плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек и аномалии скелета (Bruns, Campbell, 2015).

В постнатальном периоде мозаичная Т9 обычно характеризуется полиорганным поражением, включая череп-

но-лицевые аномалии, аномалии сердца, мочеполовой системы, скелета и центральной нервной системы, а также аномальным строением ушей, микрогнатией, дисплазией тазобедренного сустава. У большинства описанных пациентов имеются также пренатальные и перинатальные проблемы, связанные с дыханием, ростом и кормлением (Li M. et al., 2021). Частота и тяжесть пороков развития и умственной отсталости коррелируют с уровнем трисомных клеток в различных тканях (Lee et al., 2018).

Мы представляем редкий случай потери гетерозиготности хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня по Т9, выявленный у пациента с задержкой психомоторного развития и аномалиями развития при использовании молекулярно-цитогенетического подхода.

### Клиническое описание пациента

Пробанд – девочка, 3 года 7 месяцев на момент осмотра, с задержкой психомоторного развития, трудностями вскармливания (не жует твердую пищу, поперхивается). Возраст родителей на момент рождения ребенка: мать – 37 лет, отец – 29 лет. Ребенок от третьей беременности (I – м/а, II – сестра полусибс по матери, 13 лет), на 30-й неделе беременности была диагностирована задержка внутриутробного развития. Родилась с весом 2657 г (10-й центиль), рост 50 см (10-й центиль), окружность головы 32 см (3-й центиль), окружность груди 31 см (3-й центиль). Множественные стигмы дисэмбриогенеза. Фенотип на момент осмотра: позиционная деформация черепа, энтофтальм, микрогнатия, диспластичное строение ушных раковин, преаурикулярные свищи с двух сторон, врожденный птоз верхнего века правого глаза, мышечная гипотония, двухсторонняя кондуктивная тугоухость смешанная, врожденный вывих правого бедра. Рост 89 см (50-й центиль), вес 9.8 кг (<3-го центиля), окружность головы 45 см (<3-го центиля).

Раннее психомоторное развитие: голову не удерживает, переворачивается со спины на бок с года, не сидит, вокализации, к предметам тянется и берет в руки, производит спонтанные движения ногами.

Кариотип 46,XX – нормальный женский.

Родословная наследственной патологией не отягощена.

По результатам секвенирования клинического экзоза (6640 генов), проведенного ранее, выявлены только варианты неизвестной клинической значимости.

### Материалы и методы

Геномную ДНК выделяли из образца периферической венозной крови пациента с ЭДТА с использованием набора Gentra Puregene Blood Kit Plus (Qiagen, Калифорния) по протоколу производителя.

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили с использованием микроматриц высокой плотности CytoScan® HD Array Kit в соответствии с инструкциями производителя (Affymetrix Inc., Калифорния, США). Данные были обработаны, проанализированы и нормализованы с помощью Affymetrix Chromosome Analysis Suite (ChAS) 4.0 (версия референсного генома NA33.1 (hg19)).

Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) выполняли по протоколам фирм-производителей на хромосомных препаратах из 72-часовой культуры лимфоцитов периферической крови. Были использованы ДНК-зонды на хромосому 9: прицентромерный гетерохроматин хромосомы 9 (SE 9 classical) и субтеломерные районы короткого и длинного плеча хромосомы 9 (Sub Telomere 9pter, Sub Telomere 9qter) (KREATECH, Нидерланды). Анализ проводили с помощью эпифлуоресцентного микроскопа AxioImager M.1 (Carl Zeiss) и компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems).

### Результаты

При проведении ХМА с использованием микроматриц высокой плотности с ДНК зондами к генотипируемому SNP выявлены протяженные участки потери гетерозиготности (LOH) хромосомы 9. Вместе с этим сглаженный сигнал (Smooth Signal) показал незначительное смещение в сторону увеличения количества копий по всей хромосоме 9, что может свидетельствовать о мозаицизме низкого уровня по Т9. При этом уровень мозаицизма Т9 оценивался от 22 до 26 % для отдельных участков длинного плеча хромосомы 9 (рис. 1).

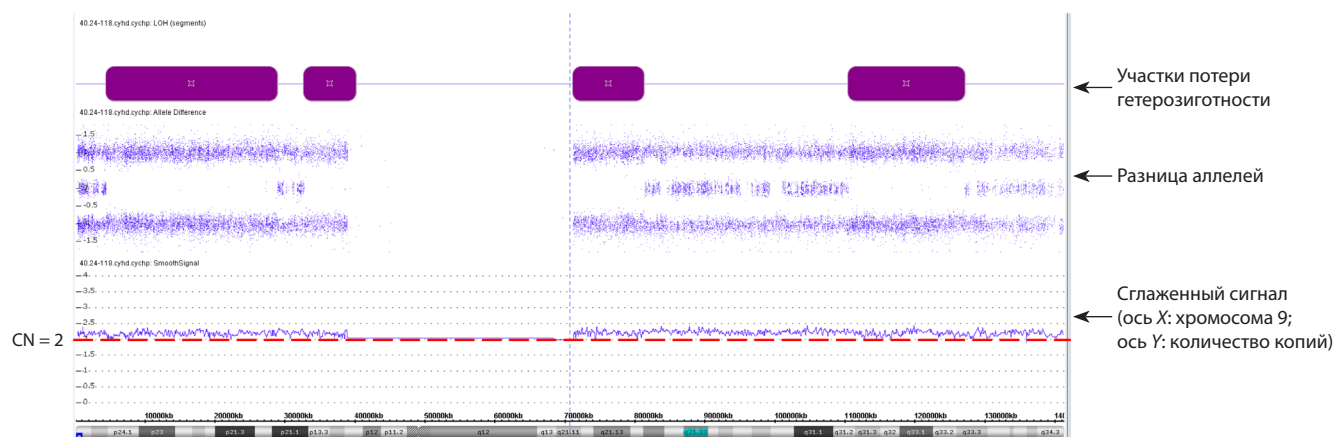
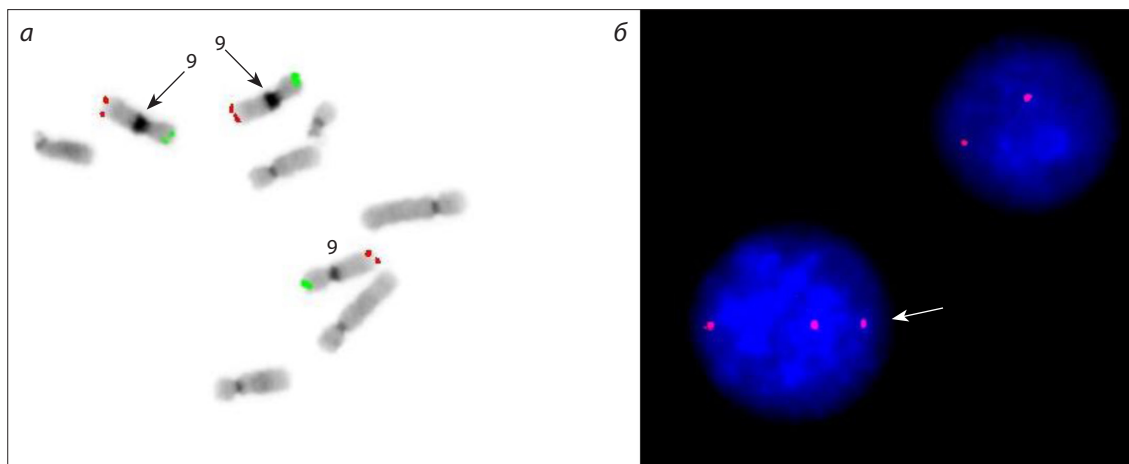


Рис. 1. Результаты хромосомного микроматричного анализа.

Молекулярный кариотип пациента (согласно ISCN 2020): arr[GRCh37] 9p24.2p21.1(4284369\_28756447)×2 hnz, 9p21.1p13.1(32561829\_40087758)×2 hnz, 9q21.1q21.31(71013800\_81233686)×2 hnz, 9q31.2q33.3(110291122\_126976363)×2 hnz.



**Рис. 2.** Результат FISH-анализа с ДНК-зондами на хромосому 9.

*а* – фрагмент метафазной пластинки с результатом гибридизации с ДНК-зондами на субтеломерные районы короткого (зеленый сигнал) и длинного (красный сигнал) плеча хромосомы 9 (инвертированная DAPI-окраска). Стрелками указаны гомологи хромосомы 9, имеющие идентичный размер прицентромерного гетерохроматина; *б* – результат гибридизации с ДНК-зондом на прицентромерный гетерохроматин длинного плеча хромосомы 9. Стрелкой указано интерфазное ядро с тремя гибридизационными сигналами, соответствующими трем копиям района 9q11.1.

Дополнительный FISH-анализ с ДНК-зондами на субтеломерные участки короткого и длинного плеч хромосомы 9 позволил установить наличие клона с трисомией по целой хромосоме 9 (рис. 2, *а*). Т9 была обнаружена в шести из 100 проанализированных метафазных пластинок:  $\text{ish } 9(\text{RH65569+}, \text{SHGC-149365+}) \times 3 [6/100] / 9(\text{RH65569+}, \text{SHGC-149365+}) \times 2 [94/100]$ .

Для оценки уровня мозаицизма проведена интерфазная FISH с ДНК-зондом на прицентромерный гетерохроматин длинного плеча хромосомы 9. При анализе 300 интерфазных ядер выявлен мозаицизм с двумя клонами клеток: в 6.7 % клеток обнаружено по три копии локуса D9Z5; в 93.3 % клеток – по две копии локуса D9Z5 (см. рис. 2, *б*). Результат FISH-исследования:  $\text{nuc ish}(D9Z5 \times 3) [20/300]$  (ISCN 2020).

При анализе метафазных пластинок выявлен полиморфизм прицентромерного района гетерохроматина хромосомы 9. В дисомных клетках присутствуют два гомолога с одинаковым размером гетерохроматинового блока. Благодаря полиморфизму гетерохроматинового блока хромосомы 9 можно говорить о наличии ОРД (Liehr, 2010). Таким образом, молекулярно-цитогенетическое исследование позволило выявить мозаицизм низкого уровня по Т9. Можно предположить, что в результате коррекции Т9 у изначально анеуплоидного эмбриона в процессе онтогенеза сформировались два клона – трисомный и дисомный с ОРД хромосомы 9. Материал родителей был недоступен для анализа, установить происхождение ОРД не представлялось возможным.

## Обсуждение

Из результатов ХМА следует, что на хромосоме 9 присутствуют четыре протяженных участка гомозиготности, суммарный размер которых составляет примерно 59 млн пар нуклеотидов – 42 % длины хромосомы. Исходя из теории о механизме возникновения ОРД в результате коррекции трисомии можно предположить, что результаты

профиля потери гетерозиготности указывают на наличие скорее ОРД по целой хромосоме 9, чем сегментарной ОРД. Поскольку SNP-анализ информативен только в отношении изодисомии, то вероятно наличие смешанной изо-/гетеродисомии хромосомы 9 (рис. 3).

Согласно опубликованным данным молекулярных исследований, протяженные участки гомозиготности хромосомы 9, обнаруженные с помощью SNP-массива, скорее всего, являются результатом постзиготической коррекции трисомии в сочетании с митотической рекомбинацией (Ma N. et al., 2023). Такая особенность механизма формирования ОРД в значительном количестве случаев предполагает наличие низкоуровневого мозаицизма или скрытого мозаицизма для многих хромосом, в частности хромосомы 9 (Eggermann et al., 2018).

Обычно Т9 обнаруживают при пренатальной цитогенетической диагностике в клетках внезародышевых тканей. Причем если в культуре клеток амниотической жидкости выявляются единичные аномальные клетки, то в ворсинах хориона наблюдается регулярная Т9, т.е. имеет место ограниченный плацентой мозаицизм (ОПМ) (Ma N. et al., 2023). Однородительская дисомия хромосомы 9 – это редкая генетическая аномалия; как правило, она обнаруживается при пренатальной диагностике мозаичной трисомии хромосомы 9. Первый случай, демонстрирующий, что механизм коррекции трисомии может привести к рождению плода с ОРД хромосомы 9, был описан еще в 1992 г. (Willatt et al., 1992).

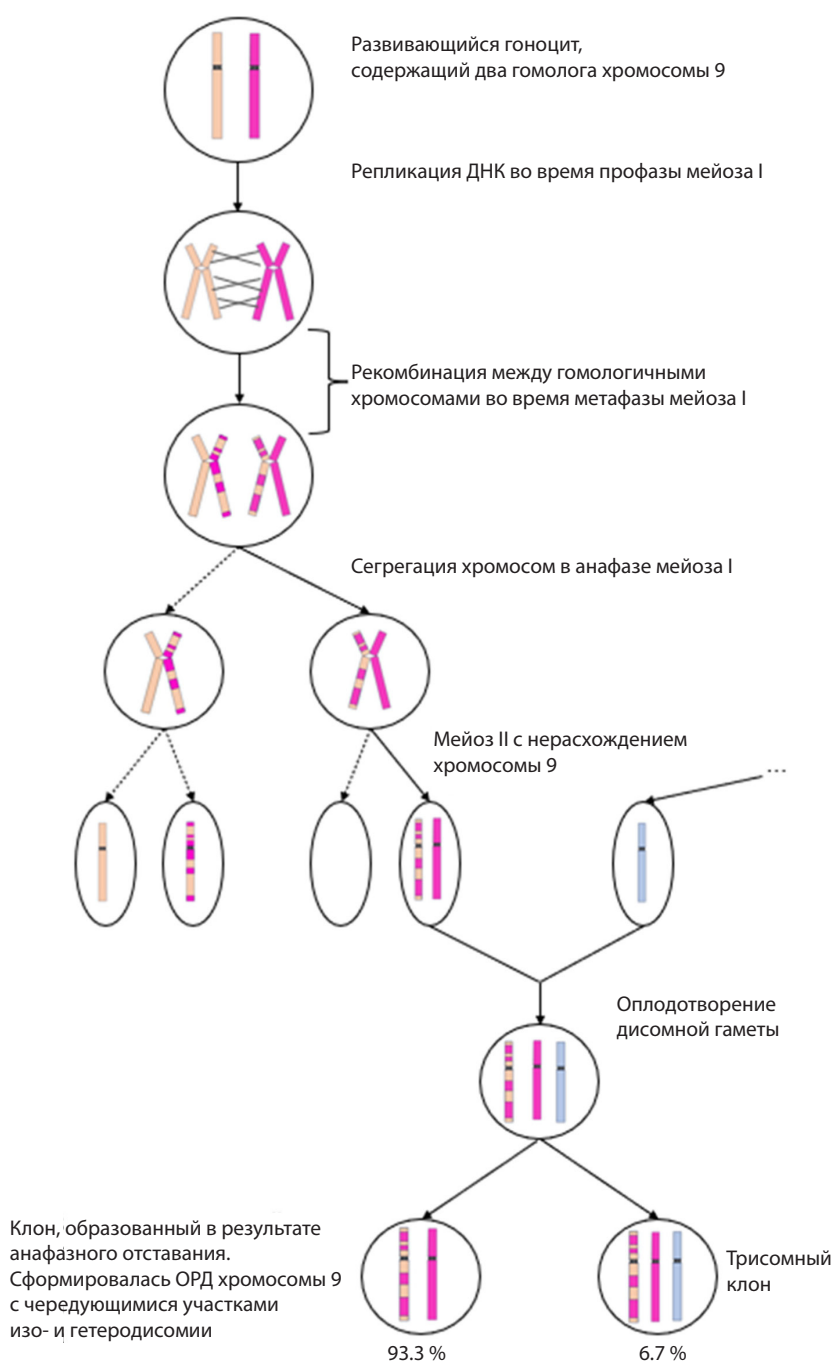
Особая проблема при диагностике ограниченного плацентой мозаицизма по трисомии связана с ОРД, особенно в случаях, когда в анеуплоидию вовлечена хромосома с импринтированными генами (Kotzot, 2002). Постзиготическая коррекция при потере дополнительной хромосомы может произойти в эмбриональной ткани, в то время как плацента остается частично или полностью трисомной. Частота ОРД при ОПМ составляет приблизительно 2 % (Malvestiti et al., 2015).

Знания о патогенетическом влиянии ОРД довольно ограничены. ОРД может влиять на фенотип через различные механизмы. Аномальный фенотип может быть результатом импринтинга, мозаицизма по Т9 или рецессивных мутаций. При наличии изодисомии риск моногенных заболеваний возрастает из-за гомозиготизации рецессивных генов (Spence et al., 1988; Quan et al., 1997). Так, например, ОРД хромосомы 9 может привести к синдрому Ли (Tiranti et al., 1999; Xiao et al., 2019), хрящево-волосистой гипоплазии (Sulisalo et al., 1997), боковому амиотрофическому склерозу (Yang et al., 2014). Отсутствие патогенных вариантов на хромосоме 9 по результатам секвенирования клинического экзона свидетельствует об отсутствии аутомно-рецессивных заболеваний у нашего пациента.

Еще одним патологическим эффектом ОРД является геномный импринтинг, который характеризуется дифференциальной экспрессией генов в зависимости от родительского происхождения. Однако было показано, что при ОРД хромосомы 9 не происходит формирования аномального фенотипа (Björck et al., 1999). На хромосоме 9 присутствует подверженный импринтингу ген *GLIS3*, экспрессирующийся с отцовского гомолога, но он не связан с клиническими проявлениями, наблюдаемыми у нашего пациента.

Анализ данных литературы показал, что у пациентов с ОРД как материнского, так и отцовского происхождения хромосомы 9 без трисомии не наблюдается каких-либо нарушений развития или аномального фенотипа, которые характерны для случаев с Т9 (см. таблицу).

У пациентов с мозаичной Т9 наблюдается широкий спектр клинических проявлений с поражением многих систем и органов. Чаще всего это краниофациальные дисморфии, аномалии сердца, мочеполовой системы, скелета и центральной нервной системы. Также часто описывается глобальная задержка развития (Li M. et al., 2021). Незначительные фенотипические отклонения, отмеченные у нашего пациента, скорее всего, обусловлены низкой частотой клеток с Т9. Низкий вес при рождении, 2657 г (10-й центиль), рост 50 см (10-й центиль), окружность головы 32 см (3-й центиль), окружность груди 31 см (3-й центиль) указывают на задержку внутриутробного развития, связанную с дисфункцией плаценты, которая может быть обусловлена ограниченным



**Рис. 3.** Схема формирования смешанной однородительской изо-/гетеродисомии хромосомы 9 с мозаицизмом по Т9.

плацентой мозаицизмом по Т9. Поскольку в данном случае пренатальная цитогенетическая диагностика не проводилась, мы можем только предполагать существование мозаицизма по Т9 в экстраэмбриональных и эмбриональных тканях. Тем не менее несколько описанных наблюдений свидетельствуют о благоприятном исходе беременностей при ОРД хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня по Т9, диагностированными пренатально (Chen Q. et al., 2023).

Оценка мозаицизма с использованием FISH-метода значительно увеличивает чувствительность обнаружения мозаицизма низкого уровня. К сожалению, в нашем распоряжении не было других тканей, кроме образца

Данные литературы о корреляции между клиническими проявлениями, кариотипом и Т9

| № п/п | Возраст        | UPD mat/pat | Кариотип                                         | Материал                  | Клинические проявления                            | Литературный источник  |
|-------|----------------|-------------|--------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|
| 1     | 34 года        | mat         | 46,XX,i(9)(p10),i(9)(q10)                        | Кровь                     | Повторяющиеся аборт                               | Björck et al., 1999    |
| 2     | Плод           | mat         | 47,XX,+9[4]/46,XX[35]<br>46,XX                   | АЖ<br>Кровь               | Без особенностей                                  | Chen C.P. et al., 2022 |
| 3     | Плод           | mat         | 47,XX,+9[2]/46,XX[23]<br>46,XX                   | АЖ<br>Кровь               | Без особенностей                                  | Chen C.P. et al., 2023 |
| 4     | Плод           | mat         | 46,XY                                            | Хорион                    | ЗВУР, СА на 12-й неделе                           | Fritz et al., 2001     |
| 5     | Плод           | pat         | 47,XXY[19]/46,XY[81]<br>47,XXY[17]/46,XY[83]     | АЖ<br>Пуповинная кровь    | Без особенностей в 3.5 года                       | Li D. et al., 2019     |
| 6     | Плод<br>2 года | pat         | 47,XX,+9[30]/46,XX[70]<br>47,XX,+9[17]/46,XX[83] | Кровь матери<br>БЭ, кровь | ЗВУР, ДЦП, ЗППР, задержка<br>физического развития | Ma J. et al., 2015     |

Примечание. АЖ – амниотическая жидкость; БЭ – буккальный эпителий.

периферический крови пациента. Возможно, FISH-анализ других тканей – производных различных зародышевых листков – позволит судить о распределении аномальных клеток в этих тканях и их разном влиянии на фенотип.

Заклучение

Однородительская дисомия по хромосоме 9 – это редкая генетическая аномалия, которая может иметь клиническое значение вследствие нарушения импринтинга и проявления аутосомно-рецессивных заболеваний.

Описание клинического случая пациента с ОРД по хромосоме 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня по Т9, диагностированного с помощью хромосомного микроматричного анализа и флуоресцентной *in situ* гибридизации, доказывает эффективность применения комбинации современных молекулярно-генетических методов.

Сочетание ОРД и мозаицизма по Т9 может приводить к различным фенотипическим проявлениям в зависимости от степени мозаицизма и распространенности трисомного клона в разных тканях (Ma N. et al., 2023).

С целью установления корреляции между ОРД 9 и аномальным фенотипом необходимо дополнительно исследовать образцы различных доступных для анализа тканей (например, фибробластов кожи, буккального эпителия, клеток мочевого осадка) для оценки частоты и распределения мозаицизма. Феномен ОРД требует дальнейшего изучения с акцентом на выявление специфических генетических аномалий и мозаицизма, что позволит более точно предсказать прогноз заболевания.

Список литературы / References

Benn P., Grati F.R. Aneuploidy in first trimester chorionic villi and spontaneous abortions: windows into the origin and fate of aneuploidy through embryonic and fetal development. *Prenat Diagn.* 2021;41(5):519-524. doi 10.1002/pd.5795

Björck E.J., Anderlid B.M., Blennow E. Maternal isodisomy of chromosome 9 with no impact on the phenotype in a woman with two isochromosomes: i(9p) and i(9q). *Am J Med Genet.* 1999;87(1):49-52. doi 10.1002/(sici)1096-8628(19991105)87:1<49::aid-ajmg10>3.0.co;2-4

Bruns D.A., Campbell E. Twenty-five additional cases of trisomy 9 mosaic: birth information, medical conditions, and developmental status. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):997-1007. doi 10.1002/ajmg.a.36977

Cantú E.S., Eicher D.J., Pai G.S., Donahue C.J., Harley R.A. Mosaic vs. nonmosaic trisomy 9: report of a liveborn infant evaluated by fluorescence in situ hybridization and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):330-335. doi 10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<330::AID-AJMG1>3.0.CO;2-V

Cassidy S.B., Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2):140-151. doi 10.1097/00005792-199803000-00005

Chen C.P., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Wu F.T., Chen L.F., Chen Y.Y., Wang W. Detection of maternal uniparental disomy 9 in association with low-level mosaic trisomy 9 at amniocentesis in a pregnancy associated with intrauterine growth restriction, abnormal first-trimester screening result (low PAPP-A and low PIGF), maternal preeclampsia and a favorable outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):141-145. doi 10.1016/j.tjog.2021.11.024

Chen C.P., Ko T.M., Chen S.W., Chern S.R., Wu F.T., Pan Y.T., Pan C.W., Chen Y.Y., Wang W. Low-level mosaic trisomy 9 at amniocentesis associated with a positive non-invasive prenatal testing for trisomy 9, maternal uniparental disomy 9, intrauterine growth restriction and a favorable fetal outcome in a pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62(3):457-460. doi 10.1016/j.tjog.2023.03.008

Chen Q., Chen Y., Shi L., Tao Y., Li X., Zhu X., Yang Y., Xu W. Uniparental disomy: expanding the clinical and molecular phenotypes of whole chromosomes. *Front Genet.* 2023;14:1232059. doi 10.3389/fgene.2023.1232059

Del Gaudio D., Shinawi M., Astbury C., Tayeh M.K., Deak K.L., Raca G.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(7):1133-1141. doi 10.1038/s41436-020-0782-9

Eggermann T., Soellner L., Buiting K., Kotzot D. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):77-87. doi 10.1016/j.molmed.2014.11.010

Eggermann T., Mackay D.J.G., Tümer Z. Uniparental disomy and imprinting disorders. *OBM Genetics.* 2018;2(3):031. doi 10.21926/obm.genet.1803031

Engel E. Un nouveau concept genetique: la disomie uniparentale et son corollaire eventuel, l'isodisomie [A new genetic concept: the uniparental disomy and its potential effect, the isodisomy (author's transl.)]. *J Genet Hum.* 1980;28(1):11-22 (in French)

- Fritz B., Aslan M., Kalscheuer V., Ramsing M., Saar K., Fuchs B., Rehder H. Low incidence of UPD in spontaneous abortions beyond the 5th gestational week. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(12):910-916. doi 10.1038/sj.ejhg.5200741
- Kotzot D. Review and meta-analysis of systematic searches for uniparental disomy (UPD) other than UPD 15. *Am J Med Genet.* 2002;111(4):366-375. doi 10.1002/ajmg.10569
- Lee C.Y., Su H.J., Cheng Y.T., Ku Y.L., Ngo Y.G., Chen C.M., Ou Y.C., Lee M.C., Shaw S.W.S. Detection of fetal trisomy 9 mosaicism by noninvasive prenatal testing through maternal plasma DNA sequencing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):594-597. doi 10.1016/j.tjog.2018.06.021
- Li D., Wang Y., Zhao N., Chang L., Liu P., Tian C., Qiao J. A case report and mechanism analysis of a normal phenotype mosaic 47, XXY complicated by paternal iUPD (9) who had a normal PGD result. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):172. doi 10.1186/s12881-019-0897-5
- Li M., Glass J., Du X., Dubbs H., Harr M.H., Falk M., Smolarek T., Hopkin R.J., Zackai E., Sheppard S.E. Trisomy 9 mosaic syndrome: sixteen additional patients with new and/or less commonly reported features, literature review, and suggested clinical guidelines. *Am J Med Genet A.* 2021;185(8):2374-2383. doi 10.1002/ajmg.a.62251
- Liehr T. Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD). *Mol Cytogenet.* 2010;3:8. doi 10.1186/1755-8166-3-8
- Ma J., Cram D.S., Zhang J., Shang L., Yang H., Pan H. Birth of a child with trisomy 9 mosaicism syndrome associated with paternal isodisomy 9: case of a positive noninvasive prenatal test result unconfirmed by invasive prenatal diagnosis. *Mol Cytogenet.* 2015;8:44. doi 10.1186/s13039-015-0145-4
- Ma N., Zhu Z., Hu J., Pang J., Yang S., Liu J., Chen J., Tang W., Kuang H., Hu R., Li Z., Wang H., Peng Y., Xi H. Case report: detection of fetal trisomy 9 mosaicism by multiple genetic testing methods: report of two cases. *Front Genet.* 2023;14:1121121. doi 10.3389/fgene.2023.1121121
- Malvestiti F., Agrati C., Grimi B., Pompili E., Izzi C., Martinoni L., Gaetani E., Liuti M.R., Trotta A., Maggi F., Simoni G., Grati F.R. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1117-1127. doi 10.1002/pd.4656
- Nakka P., Pattillo Smith S., O'Donnell-Luria A.H., McManus K.F.; 23andMe Research Team; Mountain J.L., Ramachandran S., Sathirapongsasuti J.F. Characterization of prevalence and health consequences of uniparental disomy in four million individuals from the general population. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):921-932. doi 10.1016/j.ajhg.2019.09.016
- Quan F., Janas J., Toth-Fejel S., Johnson D.B., Wolford J.K., Popovich B.W. Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 1997;60(1):160-165
- Spence J.E., Perciaccante R.G., Greig G.M., Willard H.F., Ledbetter D.H., Hejtmancik J.F., Pollack M.S., O'Brien W.E., Beaudet A.L. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 1988;42(2):217-226
- Sulisalo T., Mäkitie O., Sistonen P., Ridanpää M., el-Rifai W., Ruuskanen O., de la Chapelle A., Kaitila I. Uniparental disomy in cartilage-hair hypoplasia. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(1):35-42. doi 10.1007/BF03405875
- Tiranti V., Lamantea E., Uziel G., Zeviani M., Gasparini P., Marzella R., Rocchi M., Fried M. Leigh syndrome transmitted by uniparental disomy of chromosome 9. *J Med Genet.* 1999;36(12):927-928
- Willatt L.R., Davison B.C., Goudie D., Alexander J., Dyson H.M., Jenks P.E., Ferguson-Smith M.E. A male with trisomy 9 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 9 in the euploid cell line. *J Med Genet.* 1992;29(10):742-744. doi 10.1136/jmg.29.10.742
- Xiao B., Wang L., Liu H., Fan Y., Xu Y., Sun Y., Qiu W. Uniparental isodisomy caused autosomal recessive diseases: NGS-based analysis allows the concurrent detection of homogenous variants and copy-neutral loss of heterozygosity. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00945. doi 10.1002/mgg3.945
- Yang Y., Muzny D.M., Xia F., Niu Z., Person R., Ding Y., Ward P., ... Beaudet A.L., Lupski J.R., Plon S.E., Gibbs R.A., Eng C.M. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312(18):1870-1879. doi 10.1001/jama.2014.14601

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.02.2025. После доработки 11.06.2025. Принята к публикации 16.06.2025.