

doi 10.18699/vjgb-25-72

Семейная транслокация между хромосомами 3 и 10: мейотическая сегрегация, диагностика и клинические проявления хромосомного дисбаланса

А.В. Возилова , А.С. Тарасова , Е.А. Иванов , В.П. Пушкарев , Н.И. Налетова¹, А.И. Побединская ,
А.С. Сабитова , Н.В. Шилова 

¹ Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 vozilova_a@mail.ru

Аннотация. Реципрокные транслокации являются наиболее частой структурной хромосомной перестройкой и встречаются в популяции с частотой 0.08–0.3 %. Большинство носителей реципрокных транслокаций фенотипически нормальны, но имеют повышенный риск привычного невынашивания беременности или рождения детей с нарушением интеллектуального развития и множественными врожденными аномалиями и/или пороками развития вследствие патологической мейотической сегрегации хромосом, вовлеченных в транслокацию. В данной работе представлен семейный случай транслокации между дистальными участками короткого плеча хромосомы 3 и короткого плеча хромосомы 10, когда перестройка между хромосомами 3 и 10 была обнаружена у семи членов семьи в трех поколениях. Поводом для обследования семьи стало выявление при клиническом секвенировании экзона делеции сегмента p15 хромосомы 10 и дупликации сегмента p25 хромосомы 3 у пробанда с аномалиями фенотипа, что может соответствовать $der(10)t(3;10)(p25;p15)$. Цитогенетическое исследование (GTG-окрашивание хромосом) членов семьи показало, что мать, а также бабушка, тетя и сибс пробанда без клинических и фенотипических аномалий являются носителями сбалансированной хромосомной перестройки – $t(3;10)(p25;p15)$. У сибса пробанда, девочки с тяжелыми когнитивными, неврологическими нарушениями и аномалиями развития, определен кариотип $46,XX,der(3)t(3;10)(p25;p15)dmf$. Молекулярное кариотипирование позволило уточнить размер хромосомного дисбаланса и точки разрыва на обеих хромосомах, вовлеченных в транслокацию. В статье представлено описание клинко-фенотипических особенностей при наличии в кариотипе дериватных хромосом 3 и 10. Обсуждаются механизм формирования хромосомного дисбаланса у членов семьи с аномалиями фенотипа, зависимость тяжести клинических проявлений от размера и генного состава обнаруженных хромосомных перестроек, а также необходимые мероприятия, направленные на предупреждение рождения ребенка с хромосомной патологией в семьях носителей аутосомных реципрокных транслокаций.

Ключевые слова: реципрокная транслокация; мейотическая сегрегация; хромосомный дисбаланс; дериватная хромосома 3; дериватная хромосома 10; GTG-окрашивание хромосом; клиническое секвенирование экзона; хромосомный микроматричный анализ; 3p делеционный синдром

Для цитирования: Возилова А.В., Тарасова А.С., Иванов Е.А., Пушкарев В.П., Налетова Н.И., Побединская А.И., Сабитова А.С., Шилова Н.В. Семейная транслокация между хромосомами 3 и 10: мейотическая сегрегация, диагностика и клинические проявления хромосомного дисбаланса. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):658-665. doi 10.18699/vjgb-25-72

Familial translocation between chromosomes 3 and 10: meiotic segregation, diagnostics and clinical features of chromosomal imbalance

A.V. Vozilova , A.S. Tarasova , E.A. Ivanov , V.P. Pushkarev , N.I. Nalyotova¹, A.I. Pobedinskaya ,
A.S. Sabitova , N.V. Shilova 

¹ Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

² Bockov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 vozilova_a@mail.ru

Abstract. Reciprocal translocations are the most common structural chromosomal rearrangements, occurring at a frequency of 0.08–0.3 % in the human population. The vast majority of carriers of reciprocal translocations are phenotypically normal, but have an increased risk of miscarriage or the birth of children with intellectual disabilities and multiple congenital abnormalities due to meiotic malsegregation of chromosomes involved in the translocation. This

study presents a familial case of translocation involving the distal regions of the short arms of chromosomes 3 and 10, detected in seven family members across three generations. The investigation was prompted by the detection of a deletion 10p15 and a duplication 3p25 revealed through clinical exome sequencing in a proband exhibiting phenotypic abnormalities, which may correspond to $\text{der}(10)\text{t}(3;10)(\text{p}25;\text{p}15)$. GTG cytogenetic study of the proband's family revealed that the mother, grandmother, aunt and brother – none of whom displayed any clinical or phenotypic manifestations – were carriers of a balanced chromosomal rearrangement, $\text{t}(3;10)(\text{p}25;\text{p}15)$. By contrast, the karyotype of the proband's sibling – a girl with severe cognitive, neurological, and developmental abnormalities – was found to be $46,\text{XX},\text{der}(3)\text{t}(3;10)(\text{p}25;\text{p}15)\text{dmat}$. Molecular karyotyping facilitated further clarification of the chromosomal imbalance and the precise breakpoints on both chromosomes involved in the translocation. This study provides a detailed description of the clinical and phenotypic manifestations resulting from the presence of derivative chromosomes 3 and 10 in the karyotype. Additionally, it discusses the mechanisms underlying the formation of chromosomal imbalances in the family members with the abnormal phenotype, the relationship between the severity of clinical manifestations and changes in gene dosage due to chromosomal rearrangements, as well as potential preventive and rehabilitative measures aimed at reducing the risk of chromosomal pathology in the families with carriers of autosomal reciprocal translocations.

Key words: reciprocal translocations; meiotic segregation; genome imbalance; $\text{der}(3)$; $\text{der}(10)$; GTG-banded chromosomes; clinical exome sequencing; chromosomal microarray; 3p deletion syndrome

For citation: Vozilova A.V., Tarasova A.S., Ivanov E.A., Pushkarev V.P., Nalyotova N.I., Pobedinskaya A.I., Sabitova A.S., Shilova N.V. Familial translocation between chromosomes 3 and 10: meiotic segregation, diagnostics and clinical features of chromosomal imbalance. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(5):658-665. doi 10.18699/vjgb-25-72

Введение

Реципрокные транслокации (РТ) – это взаимный обмен генетическим материалом между двумя хромосомами с одной точкой разрыва в каждой из них. Такой обмен может быть сбалансированным, если хромосомный материал сохраняется, или несбалансированным, если имело место приобретение и/или потеря хромосомного материала в одной или обеих вовлеченных хромосомах. РТ являются одними из наиболее распространенных структурных хромосомных аномалий с частотой от 1/500 до 1/625 новорожденных (Ogilvie, Scriven, 2002). Популяционная частота носительства сбалансированных транслокаций варьирует от 0.08 до 0.3 % (Kochhar, Ghosh, 2013).

Как правило, носители РТ имеют нормальный фенотип, но реализация их репродуктивного потенциала часто осложняется повышенным риском бесплодия и привычного невынашивания беременности, а также рождением детей с нарушением интеллекта и аномалиями развития. Этот риск связан с высокой вероятностью хромосомного дисбаланса у потомства, который возникает в результате особенностей мейотической сегрегации хромосом у одного из родителей, имеющего РТ (Hu et al., 2016).

Паттерны сегрегации хромосом определяются в мейозе I и в редких случаях – в результате ошибок во II мейотическом делении. У носителей РТ образование бивалентов между негомологичными хромосомами, вовлеченными в транслокацию, в профазе мейоза I становится невозможным, и формируется квадριвалент – структура, обеспечивающая полный гомосинапс между перестроенными хромосомами. Далее в процессе гаметогенеза возможна сегрегация хромосом по нескольким вариантам – 2:2, 3:1 и 4:0, что отражает количество хромосом из квадριвалента, распределенных в дочерние гаметоциты. Выбор преимущественного паттерна сегрегации в значительной степени контролируется конфигурацией квадριвалента, обусловленной, в свою очередь, расположением точек разрывов–воссоединений в перестроенных хромосомах (Gardner, Amor, 2018).

Из 32 теоретически возможных вариантов гамет, образующихся в ходе мейотической сегрегации РТ, только два являются генетически сбалансированными, т.е. гаметы содержат либо обе неперестроенные хромосомы, либо обе дериватные хромосомы (альтернативный тип сегрегации 2:2). Все остальные типы сегрегации при расхождении квадριвалента приводят к формированию гамет с хромосомным дисбалансом. К такой патологической 2:2 мейотической сегрегации относятся совместный 1 и совместный 2 типы, при которых хромосомный дисбаланс в гаметах и впоследствии в зиготах реализуется как частичные трисомии/моносомии по транслоцированному сегменту и частичные трисомии/моносомии по центрическому сегменту соответственно. При сегрегации 3:1 образуются гаметы с 24 хромосомами и 22 хромосомами, и, соответственно, зиготы будут с 47 или 45 хромосомами. Из них наиболее жизнеспособными будут зиготы, содержащие 47 хромосом. При сегрегации 4:0 одни из гамет получают все 4 хромосомы квадριвалента, а другие – ни одной. Образующиеся при участии таких гамет зиготы нежизнеспособны вследствие двойных трисомий или двойных моносомий (Шилова, 2016).

Жизнеспособность носителей, выраженность и характер клинических проявлений при хромосомных дисбалансах зависят от их размера и расположения на хромосомах, а также от конкретных затронутых генов. Отмечено, что транслокации с терминально расположенными точками разрывов ассоциированы со значительным увеличением частоты эмбрионов с хромосомным дисбалансом. Фактор терминального расположения точек разрывов независимо связан с риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом. Шансы рождения такого ребенка в шесть раз выше при носительстве РТ, в которых хотя бы один из дериватов имеет терминально расположенную точку разрыва (0.2 размера соответствующего плеча хромосомы и менее), по сравнению с РТ, в которых точки разрывов не являются терминальными (Шилова и др., 2019). При дисбалансе по генам, критически

важным для развития эмбриона, происходит остановка развития либо на самых ранних стадиях, либо в процессе пренатального развития эмбриона или плода (Beyer et al., 2019). При совместимости хромосомного дисбаланса с внутриутробным развитием беременность завершается рождением ребенка с врожденными пороками и/или аномалиями развития (Шилова, 2016).

В данной работе описаны фенотипические и генетические последствия различных вариантов мейотической сегрегации транслокации между хромосомами 3 и 10, затрагивающей концевые участки хромосом, в трех поколениях одной семьи. Как результат геномного дисбаланса описан клинический случай 3p делеционного синдрома у девочки, а также представлен вариант 10p15 делеционного синдрома у двоюродных брата и сестры.

Материалы и методы

Пробанд III1, мальчик 2006 года рождения, впервые был обследован врачом-генетиком в Челябинской областной детской клинической больнице в 2009 г. Его новорожденной сестре III5 и родителям II1, II2 было выполнено цитогенетическое исследование в 2018 г. Остальные шесть членов семьи, включая родного брата III3 пробанда, его тетю II4, ее двух дочерей III7, III10, а также бабушку II1 и дедушку II2 по линии матери, были обследованы в 2024 г. (рис. 1).

Цитогенетическое исследование было выполнено на GTG-окрашенных препаратах метафазных хромосом (550 бэндов), культивированных с ФГА Т-лимфоцитов периферической крови, полученных по общепринятому цитогенетическому протоколу (Медицинская генетика..., 2022).

Молекулярно-(cito)генетические исследования проводили на аутсорсинге. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) высокого разрешения осуществляли на платформе Affymetrix с использованием олигонуклеотидных микроматриц Cytoscan HD по протоколу производителя (Affymetrix, США). Данные проанализировали с помощью программного обеспечения Chromosome Analysis

Suite (ChAS) (версия 4.0). Клиническое секвенирование экзона (КСЭ) проводили по технологии секвенирования нового поколения методом парно-концевого чтения. При обработке данных секвенирования прочтения выравнивались на референсную последовательность генома человека (hg38). Для описания генов, входивших в область хромосомного дисбаланса, по эффекту триплочувствительности или гаплонедостаточности использовали базу данных DECIPHER.

Результаты цитогенетического исследования и ХМА записаны в соответствии с версией Международной цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2024).

Все исследования, выполненные с участием людей, соответствуют этическим требованиям национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. От каждого участника или от родителей пациентов было получено информированное добровольное согласие.

Результаты

Пробанд III1 – мальчик 2006 года рождения. Ребенок от первой беременности, первых родов. Вес при рождении 2600 г (центиль 1–2 (3 %)), рост 51 см (центиль 4–5 (50 %)), оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. У ребенка наблюдалась задержка раннего психомоторного развития (голову удерживал с 3 месяцев, сидеть начал с 10–11 месяцев). Пошел в 2,5 года, походка с возрастом становилась скованной. Мальчик впервые был осмотрен врачом-генетиком Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) и направлен на цитогенетическое обследование в 2009 г. При цитогенетическом исследовании был выявлен нормальный мужской кариотип 46,XY. Несмотря на рекомендации врачей-генетиков подойти через год на плановый осмотр, семья уходит из-под наблюдения генетиков на 9 лет.

В 2023 г. пробанд III1 поступил в неврологическое отделение ГАУЗ ЧОДКБ. В анамнезе отмечали следующее: в 7 лет мальчик перестал ходить, может только ползать, в активе ребенка 5 слов, ранее были эпизоды потери со-

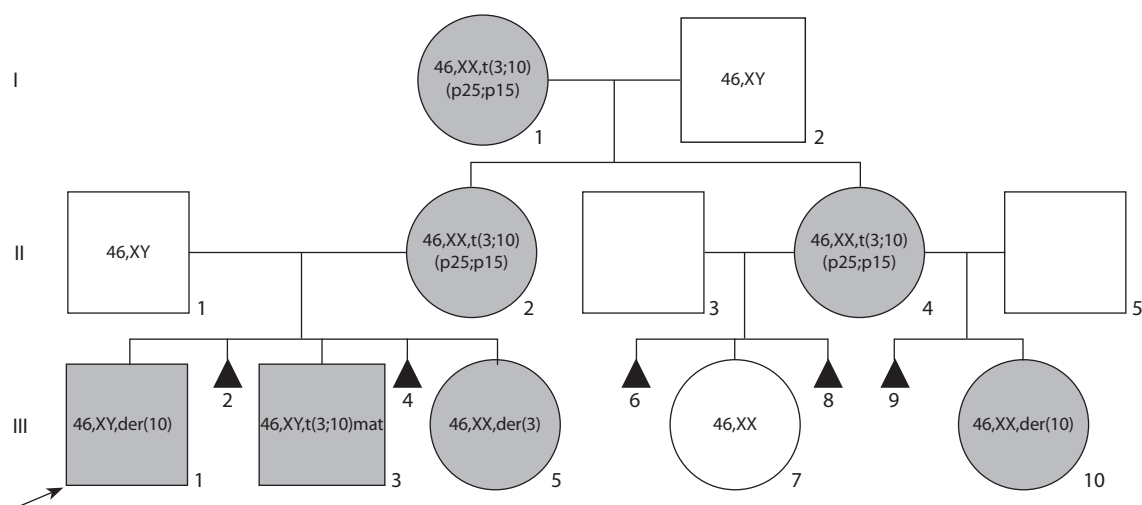


Рис. 1. Схема обследованных в трех поколениях членов одной семьи с носительством транслокации t(3;10)(p25;p15) (стрелкой указан пробанд).

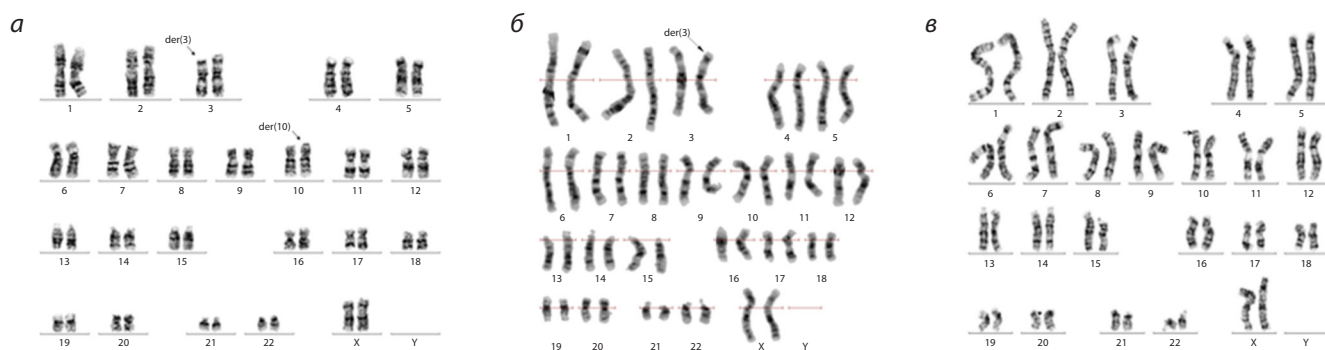


Рис. 2. Несбалансированный и сбалансированный варианты семейной транслокации между хромосомами 3 и 10.

а – кариотип матери II2, реципрокная транслокация $t(3;10)(p25;p15)$; *б* – кариотип родной сестры пробанда III5 46,XX,der(3)t(3;10)(p25;p15)dmata; *в* – кариотип двоюродной сестры пробанда III10 46,XX,der(10)t(3;10)(p25;p15)dmata. GTG-окрашивание хромосом.

знания, которые проявлялись в зажмуривании глаз, вытягивании губ в улыбку, цианозом губ, затрудненным дыханием, подергиванием в конечностях. В 2024 г. пробанду было выполнено КСЭ по поводу прогрессирующего ухудшения состояния пациента.

По результатам КСЭ у пробанда III1 была обнаружена делеция сегмента, расположенного на коротком плече хромосомы 10, с границами 179763–3173029 размером 2993266 п. н., включающая 27 генов (из них 10 белок-кодирующих), в том числе три OMIM-аннотированных: *ZMYND11* (Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 30 [AD]), *WDR37* (Neurooculo-cardiogenitourinary syndrome [AD]), *PITRM1* (Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 30 [AR]). Также выявлена дупликация сегмента короткого плеча хромосомы 3 с границами 2735965–12545714 размером 9809749 п. н., включающая 115 генов (58 белок-кодирующих). Таким образом, результаты клинического секвенирования экзона указывали на наличие у пробанда дериватной хромосомы 10 вследствие транслокации между хромосомами 3 и 10.

Ранее в 2018 г. родители пробанда обратились к врачу-генетику для медико-генетического консультирования его трехмесячной сестры III5. Девочка родилась от пятой беременности на фоне осложненного акушерско-гинекологического анамнеза у матери II2, роды третьи, своевременные оперативные. Предыдущие две беременности закончились рождением пробанда III1 в 2006 г. и сибса (мальчика) III3 2012 года рождения, а две беременности завершились спонтанными абортми на ранних сроках, причины неизвестны, поскольку генетического и цитогенетического исследования эмбрионов не проводили. В пренатальный период у плода отмечали: краевое предлежание хориона, задержку внутриутробного развития, врожденный порок сердца (ВПС), врожденный порок развития опорно-двигательной системы – полидактилию верхних конечностей. Беременность проходила на фоне хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности и многоводия. Девочка III5 родилась с массой тела 1970 г (<1 центиля (3 %)), длина тела 45 см (центиль 1 (3 %)), окружность головы 35 см (центиль 5 (75 %)), окружность грудной клетки 30 см (центиль 1 (3 %)). Приведенные показатели в центилях указывают на задержку в развитии. Оценка по шкале Апгар 7 баллов. Клинико-фе-

нотипические проявления: множественные пороки развития, субклинический гипертиреоз, подвздошная дистопия левой почки, сгибательная контрактура первых пальцев обеих кистей, дисплазия тазобедренных суставов, церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения двигательных нарушений, аномалия развития глазного яблока: микрофтальм, микрокорнея. ВПС включал: первичный дефект межпредсердной перегородки, добавочную левую верхнюю полую вену, открытое овальное окно, удлинённый евстахиев клапан, недостаточность митрального клапана 1-й степени, легочную гипертензию 1-й группы, недостаточность кровообращения 2А степени.

При цитогенетическом исследовании у девочки III5 обнаружили дериватную хромосому 3: кариотип – 46,XX,der(3). Для уточнения происхождения хромосомной аномалии было проведено кариотипирование родителей. В результате у матери II2 выявили реципрокную транслокацию – 46,XX,t(3;10)(p25;p15). У отца II1 ребенка был нормальный мужской кариотип – 46,XY. Таким образом, после обследования родителей кариотип сестры III5 пробанда определен как 46,XX,der(3)t(3;10)(p25;p15)dmata (рис. 2).

Молекулярное кариотипирование родной сестры III5 пробанда позволило уточнить размер геномного дисбаланса и точки разрыва на обеих хромосомах, вовлеченных в транслокацию: $arr[GRCh38]3p26.3p25.2(11007_12547742) \times 1,10p15.3p15.2(45908_3500569) \times 3$. Размер патогенной делеции короткого плеча хромосомы 3 составил 12536735 п. н. В области дисбаланса расположено 132 гена (60 белок-кодирующих), из них 37 генов аннотированы в базе OMIM. Микродупликация на коротком плече хромосомы 10 размером 3454661 п. н. включает 33 гена, в том числе 11 белок-кодирующих.

Таким образом, хромосомный дисбаланс, выявленный у пробанда III1, унаследовавшего дериватную хромосому 10 (предполагаемый кариотип 46,XY,der(10),t(3;10)(p25;p15)dmata), и у его сибса III5, унаследовавшего дериватную хромосому 3, является результатом патологической мейотической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу материнской реципрокной транслокации между хромосомами 3 и 10 (рис. 3).

В 2024 г. к врачу-генетику опять обратились родители пробанда с его родным братом III3 2012 года рождения

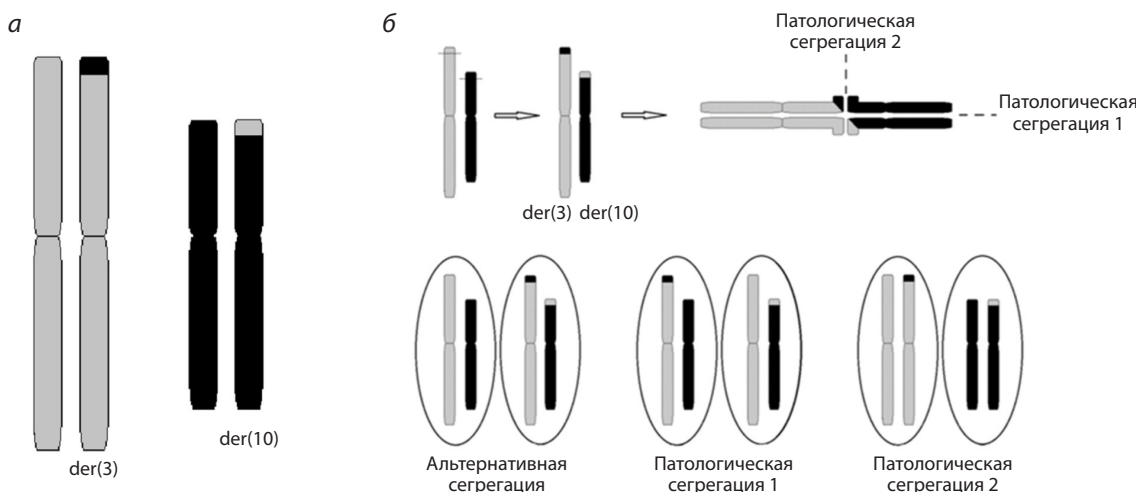


Рис. 3. Схема образования: а – реципрокной транслокации между хромосомами 3 и 10, $t(3;10)(p25;p15)$; б – вариантов расщепления хромосом с транслокацией в ходе мейотической сегрегации.

для исключения у мальчика хромосомной патологии. Клинических проявлений у ребенка не отмечали, на момент исследования в 12-летнем возрасте он учился в общеобразовательной школе. Цитогенетическое исследование выявило сбалансированную транслокацию материнского происхождения между хромосомами 3 и 10. Кариотип мальчика III3 – $46,XY,t(3;10)(p25;p15)mat$.

В этом же году в медико-генетическую консультацию обратилась родная сестра П4 матери пробанда с двумя дочками III7 (2006 года рождения) и III10 (2017 года рождения). При исследовании кариотипа матери П4 девочек выявили сбалансированную транслокацию $t(3;10)(p25;p15)$. Старшая дочь III7 не имела фенотипических особенностей, что и подтвердил кариотип – $46,XX$. У младшей девочки III10 (двоюродной сестры пробанда) с задержкой физического развития (ходит с поддержкой, речь невнятная) и аномалиями развития, схожими с фенотипом пробанда, обнаружили деривативную хромосому 10 – $46,XX,der(10)t(3;10)(p25;p15)dmat$. Анализ кариотипа родителей П1, П2 обеих женщин П2, П4 – носителей сбалансированной транслокации, позволил установить, что реципрокную транслокацию дочери унаследовали от матери П1 (бабушки обследованных нами детей) – $46,XX,t(3;10)(p25;p15)$ (см. рис. 1).

Таким образом, в представленной семье сбалансированную транслокацию $46,XX,t(3;10)(p25;p15)$ бабушка П1 передала своим двум дочерям П2, П4 и внуку III3. В результате патологической мейотической сегрегации по совместному 1-му типу у пробанда III1 и его двоюродной сестры III10 сформировался несбалансированный кариотип с деривативной хромосомой $der(10)$, а у родной сестры III5 пробанда, с наиболее тяжелой клиникой, кариотип содержит деривативную хромосому $der(3)$ (см. рис. 3).

Обсуждение

Дифференциальное окрашивание хромосом с разрешением 550 бэндов на гаплоидный набор позволяет идентифицировать хромосомные аномалии у пациентов с умственной отсталостью в 3–10 % случаев. Метод анализа

GTG-окрашенных хромосом до сих пор является «золотым стандартом» в диагностике хромосомного дисбаланса размером более 8–10 млн п. н. (Лебедев и др., 2023). Как и в любом методе, основанном на субъективной оценке результатов, квалификация и опыт цитогенетика, качество препарата хромосом и окраски крайне важны. К сожалению, деривативную хромосому 10 у пробанда не удалось выявить при цитогенетическом исследовании в 2009 г., что значительно усложнило «клиническую одиссею» рассматриваемой семьи.

Как видно из представленных данных (см. рис. 1 и 3), сбалансированный и нормальный кариотип у четырех членов семьи был результатом материнской альтернативной мейотической сегрегации семейной реципрокной транслокации между хромосомами 3 и 10. У трех индивидов (пробанд III1 и его двоюродная сестра III10 – оба с $der(10)$, родная сестра пробанда III5 с $der(3)$) имеется несбалансированный кариотип вследствие патологической мейотической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу. Таким образом, при мейотической сегрегации рассматриваемой реципрокной транслокации с практически равной вероятностью (4:3) формируются сбалансированные и несбалансированные по хромосомному набору гаметы (зиготы). Анализ литературы показывает, что патологическая мейотическая сегрегация отмечается в 30 % случаев и наиболее распространен совместный 1-й тип сегрегации (на него приходится около 80 %). Совместный 2-й тип патологической сегрегации наблюдается в 13 % случаев, и 7 % приходится на третичную или обменную сегрегацию (Шилова, 2016).

Учитывая, что в анамнезе обеих матерей П2 и П4 (нам неизвестен акушерский анамнез бабушки) есть факты спонтанных аборт, мы можем предположить, что это были эмбрионы либо с хромосомным дисбалансом, сформированным по совместному 2-му типу патологической мейотической сегрегации, либо с анеуплоидией по хромосомам 10 или 3, что несовместимо с живорождением.

Предположительно, при данной реципрокной транслокации среди продуктов концепта гамет с хромосомным

Клинические и фенотипические проявления у детей с несбалансированным геномом, образованным в ходе мейотической сегрегации t(3;10)(p25;15)

Признаки при делеции 3p25-pter (Malmgren et al., 2007; Fu et al., 2021)	III5 Сестра пробанда (родная) Кариотип, ХМА: делеция 3p25-pter, дупликация 10p15-pter	III1 Пробанд КСЭ: дупликация 3p25-pter, делеция 10p15-pter	III10 Сестра пробанда (двоюродная) Кариотип: дупликация 3p25-pter, делеция 10p15-pter
Малый вес	+	Нет	Нет
Задержка развития	+	+	+
	Отсутствие речи и ее понимания	В речи до 10 слов, самообслуживания нет	Речь невнятная
Нарушения роста	+	+	+
Двигательная активность	Нет	Самостоятельная походка с 2.5 до 7 лет, на данный момент только ползает	Самостоятельная походка, усиливается скованность
Проблемы с питанием	+	+	+
Гипотония	+	+	+
Микроцефалия	+	Нет (отмечена макроцефалия)	Нет (отмечена макроцефалия)
Блефарофимоз	+	Нет (отмечен экзофтальм)	Нет
Глазной гипертелоризм	Нет	+	+
Плоская переносица	+	Нет	+
Полидактилия	+	Нет	Нет
Синофриз	+	Нет	Нет
Микрогнатия	+	Нет	Нет
Низко посаженные ушные раковины	+	+	+
	Полные мочки ушей		

Примечание. Фоном отмечены дети с одинаковым хромосомным дисбалансом.

дисбалансом жизнеспособными являются только сформированные вследствие патологической мейотической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу. По данным литературы, расположение точек разрывов в терминальных участках хромосом, как в нашем случае, – фактор, который увеличивает шансы на живорождение ребенка с МВГР и/или хромосомным дисбалансом примерно в шесть раз (Шилова и др., 2019). В рассматриваемом нами случае в хромосомной перестройке были затронуты именно терминальные участки обеих хромосом, что, очевидно, повысило шансы детей с множественными пороками развития на рождение.

Немногочисленная родословная семьи не позволяет нам оценить эмпирический повторный риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом, тем не менее полученные данные свидетельствуют о высоком (3/7, или 47 %) генетическом риске. Эта информация будет очень важна в будущем для родного брата III3 пробанда – носителя сбалансированной транслокации t(3;10). Необходимо, чтобы родители и врачи сформировали у него во взрослом возрасте настороженность по отношению к планированию рождения потомства. Достаточно сказать, что из пяти внуков его бабушки только он (III3) и одна двоюродная сестра (III7) не имеют клинически значимых аномалий фенотипа, а у троих – пробанда III1 и двух сестер III5, III10 – отмечаются пороки развития и множественные врожденные

аномалии вследствие геномного дисбаланса. Беспокойство за будущих детей мальчика III3, носителя сбалансированной перестройки, небезосновательно, несмотря на готовность современных медицинских технологий помочь решить проблему. Например, опрос семей, в которых носителей хромосомных перестроек выявили от 15 до 34 лет назад, показал, что в четырех семьях родители забыли о том, что их детям был проведен цитогенетический анализ и обнаружена хромосомная патология, а в четырех семьях родители просто не поняли, в чем состояла важность полученных результатов кариотипирования (примерно 10 % обследованных семей) (Bache et al., 2007).

Молекулярно-генетический анализ, проведенный с применением ХМА и КСЭ пробанду III1 и его сестре III5, позволил установить, а также уточнить точки разрывов на хромосомах, вовлеченных в транслокацию, и определить генный состав хромосомного дисбаланса. Учитывая результаты кариотипирования, мы предположили, что у пробанда III1 и его двоюродной сестры III10 имеется геномный дисбаланс, включающий делецию 10p15-pter и дупликацию 3p25-pter, т.е. они являются носителями дериватной хромосомы 10 – der(10). При ХМА у родной сестры пробанда III5 обнаружена дериватная хромосома 3 с патогенной терминальной делецией 3p25-pter (12.5 млн п.н.) и дупликацией 10p15-pter (3.5 млн п.н.) (см. таблицу).

Несмотря на то, что все наши пациенты с геномным дисбалансом имеют тяжелые когнитивные и физические нарушения, при более детальном рассмотрении клинические проявления у обоих детей с дериватом хромосомы 10 сходны между собой и отличаются от сибса пробанда III5.

Первое упоминание о терминальной делеции участка p15-pter хромосомы 10 встречается в работе (Elliott et al., 1970). К настоящему времени в литературе имеются подробные описания около 50 случаев делеции 10p15-pter разной протяженности. Основные клинические особенности у пациентов с делецией 10p15-pter – когнитивные и поведенческие нарушения, задержка речи, нарушения двигательной активности, черепно-лицевые дисморфии, гипотония, аномалии развития головного мозга и судороги, ассоциированные с гаплонедостаточностью генов *ZMYND11* (OMIM 608668) и *DIP2C* (OMIM 611380) (DeScipio et al., 2012). Эти гены входят в область делеции, выявленной у пробанда III1 и его двоюродной сестры III10 с характерными клиническими аномалиями. Безусловно, в данных случаях в подобный фенотип, помимо делеции 10p, может вносить вклад и протяженная дупликация региона 3p25-pter, в состав которой входят 13 триплочувствительных белок-кодирующих генов. Совершенно очевидно, что эти пациенты нуждаются в особом внимании врачей-реабилитологов и неврологов, особенно двоюродная сестра пробанда III10, у которой наблюдается схожая с пробандом III1 динамика нарушения двигательной активности.

Тяжелые клинические симптомы у девочки III5 – родной сестры пробанда – сходны с таковыми при синдромальной форме терминальной делеции 3p (3p deletion syndrome) (Verjaal, De Nef, 1978; Malmgren et al., 2007; Fu et al., 2021) (см. таблицу). Согласно данным литературы, делеция терминального участка хромосомы 3 – довольно редкая хромосомная аномалия, которая ассоциирована с такими аномалиями фенотипа, как микроцефалия, птоз, гипертелоризм и микрогнатия. У пациентов отмечаются также низкий вес при рождении, гипотония, нарушение интеллектуального развития, задержка развития, замедленное созревание костей и дефекты почек. Врожденные пороки сердца, а именно дефект атриовентрикулярной перегородки, могут наблюдаться примерно у трети пациентов – носителей подобной делеции (Martins et al., 2021). В нашем случае у родной сестры пробанда (III5) с рождения наблюдаются тяжелые клинические проявления, характеризующиеся малым весом при рождении, полным отсутствием двигательной активности и речи. Также у ребенка отмечены микроцефалия, полидактилия, синофриз и микрогнатия, которые не определяются у пробанда и двоюродной сестры. Интересно отметить факт «зеркальности» клинических признаков, а именно наличие микроцефалии при делеции 3p25-pter и макроцефалии при дупликации данного региона как следствие эффекта дозы генов, входящих в этот регион.

Как говорилось выше, в область делеции 3p25-pter входят 132 гена, из которых 25 являются морбидными. Среди них гены *SETD5*, *BRPF1*, *CRBN*, *ATG7*, *SLC6*, *GRM7*, *ARPC4*, гаплонедостаточность по которым ассоциирована с нарушением развития нервной системы и нарушением интеллектуального развития. Также в область делеции

3p25-pter входит ген *CHL1*, рассматриваемый в качестве гена-кандидата неспецифической умственной отсталости из-за его высокой экспрессии в головном мозге (Martins et al., 2021; Tsuboyama, Iqbal, 2021). Одновременное присутствие хромосомного дисбаланса в виде дупликации терминального района хромосомы 10p15-pter может внести определенный вклад в формирование аномального фенотипа у пациента, поскольку область дупликации включает два гена с высокой триплочувствительностью – *LARP4B* и *DIP2C*, а для последнего показана ассоциация с нарушениями развития и задержкой речи.

Заключение

Клиническая одиссея семьи в трех поколениях, затянувшаяся на 14 лет, позволила выявить носителей реципрокной транслокации t(3;10) и носителей геномного дисбаланса, который сформировался в результате материнской мейотической патологической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу. Точки разрывов на вовлеченных в перестройку хромосомах были установлены в ходе применения высокотехнологичных методов генетического исследования – ХМА и КСЭ. Наличие различной копииности протяженных участков хромосомного дисбаланса позволяет объяснить разную степень фенотипических аномалий у наших пациентов в зависимости от их сочетания. В то же время сходство и прогрессирование клинических проявлений у членов семьи с одинаковым геномным дисбалансом определяют необходимость участия специалистов (неврологов, реабилитологов) в симптоматической терапии этих пациентов.

Хромосомный дисбаланс, обусловленный одновременным присутствием в геноме дупликации и делеции, затрагивающих терминальные районы двух негомологичных хромосом, является, как правило, следствием патологической мейотической сегрегации родительской реципрокной транслокации и требует обязательного исследования кариотипа родителей для определения носителя транслокации. Хотя наличие сбалансированной РТ у родного брата III3 пробанда не сопровождается клиническими особенностями, очень важно, чтобы он в будущем был осведомлен о носительстве генетической перестройки, поскольку высокотехнологичные методы преимплантационной и пренатальной диагностики позволят предотвратить рождение тяжело больных детей в его семье.

Список литературы / References

- Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
- [Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., Malysheva O.V., Tvele-neva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for chromosomal microarray analysis. *Medicinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47 (in Russian)]
- Медицинская генетика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022
- [Medical Genetics: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2022 (in Russian)]

- Шилова Н.В. Совершенствование подходов к диагностике хромосомных аномалий в рамках персонализированной медицины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006659654?page=1&rotate=0&theme=white [Shilova N.V. Improving Approaches to the Diagnosis of Chromosomal Aberrations in the Context of Personalized Medicine. Extended abstract of the Dr. med. sci. diss. Moscow, 2016. Available at: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006659654?page=1&rotate=0&theme=white (in Russian)]
- Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Антоненко В.Г. Оценка факторов риска рождения детей с хромосомным дисбалансом у носителей аутосомных реципрокных транслокаций. *Генетика*. 2019; 55(9):1054-1063. doi 10.1134/S0016675819090169 [Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Antonenko V.G. Evaluation of risk factors for the birth of children with chromosomal imbalance in carriers of autosomal reciprocal translocations. *Russ J Genet*. 2019; 55(9):1103-1112. doi 10.1134/S1022795419090151]
- Bache I., Brondum-Nielsen K., Tommerup N. Genetic counseling in adult carriers of a balanced chromosomal rearrangement scertained in childhood: experiences from a nationwide reexamination of translocation carriers. *Genet Med*. 2007;9(3):185-187. doi 10.1097/gim.0b013e3180314671
- Beyer C.E., Lewis A., Willats E., Mullen J. Preimplantation genetic testing using Karyomapping for a paternally inherited reciprocal translocation: a case study. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):951-963. doi 10.1007/s10815-019-01413-0
- DeScipio C., Conlin L., Rosenfeld J., Tepperberg J., Pasion R., Patel A., McDonald M., ... Martinet D., Mason T., Clark D., Spinner N., Krantz I. Subtelomeric deletion of chromosome 10p15.3: clinical findings and molecular cytogenetic characterization. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(9):2152-2161. doi 10.1002/ajmg.a.35574
- Elliott D., Thomas G.H., Condron C.J., Khuri N., Richardson F. C-group chromosome abnormality (?10p-). Occurrence in a child with multiple malformations. *Am J Dis Child*. 1970;119(1):72-73. doi 10.1001/archpedi.1970.02100050074017
- Fu J., Wang T., Fu Z., Li T., Zhang X., Zhao J., Yang G. Case report: a case report and literature review of 3p deletion syndrome. *Front Pediatr*. 2021;9:618059. doi 10.3389/fped.2021.618059
- Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford Univ. Press, 2018
- Hu L., Cheng D., Gong F., Lu C., Tan Y., Luo K., Wu X., He W., Xie P., Feng T., Yang K., Lu G., Lin G. Reciprocal translocation carrier diagnosis in preimplantation human embryos. *EBioMedicine*. 2016;14:139-147. doi 10.1016/j.ebiom.2016.11.007
- ISCN 2024 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). *Cytogenet Genome Res*. 2024;164(Suppl.1):1-224. doi 10.1159/000538512
- Kochhar P.K., Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):113-120. doi 10.1111/j.1447-0756.2012.01905.x
- Malmgren H., Sahlén S., Wide K., Lundvall M., Blennow E. Distal 3p deletion syndrome: detailed molecular cytogenetic and clinical characterization of three small distal deletions and review. *Am J Med Genet Part A*. 2007;143A(18):2143-2149. doi 10.1002/ajmg.a.31902
- Martins M., Arantes R., Botelho P., Souto M., Moutinho O., Pinto Leite R. Familiar del 3p syndrome: the uncertainty of the prognosis. A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(4):2365-2368. doi 10.1002/ccr3.4036
- Ogilvie C.M., Scriven P.N. Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(12):801-806. doi 10.1038/sj.ejhg.5200895
- Tsuboyama M., Iqbal M.A. *CHL1* deletion is associated with cognitive and language disabilities – case report and review of literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(7):e1725. doi 10.1002/mgg3.1725
- Verjaal M., De Nef M.B. A patient with a partial deletion of the short arm of chromosome 3. *Am J Dis Child*. 1978;132(1):43-45. doi 10.1001/archpedi.1978.02120260045012

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.02.2025. После доработки 23.05.2025. Принята к публикации 02.07.2025.