

*Ткачева Т.М., Иванова И.Б., Квитчатая Н.Н., Дворниченко Н.С., Елькова О.А.  
Межобластной специализированный медико-генетический центр –  
центр редких (орфанных) заболеваний, Харьков, Украина*

## СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СТРУКТУРНОЙ ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИИ – ИНВЕРСИЯ ХРОМОСОМЫ 12

### Резюме.

В основе заболеваний наследственной природы большую роль играют структурные аномалии хромосом, одними из которых являются инверсии. Такие мутации являются структурными внутривнутрихромосомными перестройками, они могут быть как унаследованными от родителей, так и возникать *de novo*.

**Цель работы.** Описание случая носительства структурной хромосомной аномалии – инверсии хромосомы 12 в семье.

**Материалы и методы.** Было проведено сомато-генетическое, клинико-генеалогическое, цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование семьи. Кариотипирование проводилось по общепринятым методикам культивирования клеток *in vitro*.

**Результаты.** При обследовании семьи, которая обратилась на консультацию к генетику в связи с планированием II беременности по причине вторичного бесплодия, было проведено кариотипирование супругов. У супруги установлен женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1. 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1). Кариотип супруга – 46,XY. После проведения прекоцепционной профилактики наступила беременность. Поскольку женщина относится к группе высокого генетического и акушерского риска, во время беременности была проведена инвазивная пренатальная диагностика с целью кариотипирования плода в сроке 12–13 недель. В результате цитогенетического исследования ворсин хориона методом GTG установлен мужской кариотип плода с перичентрической инверсией хромосомы 12 материнского происхождения: 46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)mat. Беременность была сохранена. В связи с наследственной формой структурной хромосомной аномалии было проведено кариотипирование первого ребенка. Результат исследования – женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 материнского происхождения: 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1)mat.

**Выводы.** Данный клинический случай демонстрирует необходимость назначения цитогенетического исследования при проведении прекоцепционной профилактики семье с целью выявления хромосомной патологии, определения рисков повторного возникновения этого заболевания и предотвращения его проявления в дальнейшем.

**Ключевые слова:** инверсии; кариотип; прекоцепционная профилактика; структурная хромосомная аномалия.

### ВВЕДЕНИЕ

К группе хромосомных мутаций относят такие нарушения хромосом, при которых изменяется их структура. Различают внутривнутрихромосомные и межхромосомные перестройки. К внутривнутрихромосомным перестройкам относятся делеции, дупликации, инверсии, кольцевые хромосомы и изохромосомы. К межхромосомным перестройкам относятся транслокации и инсерции. Все виды хромосомных аномалий могут быть как унаследованными от родителей, так и возникать *de novo*.

Структурные хромосомные аномалии встречаются в популяции реже, чем числовые нарушения, с частотой 1 на 375 новорожденных [1]. За последние 5 лет по данным цитогенетической

лаборатории МСМГЦ-ЦР(О)З из всех выявленных структурных аномалий инверсии составили 19,5%.

Идентификация геномного дисбаланса является существенным этапом обследования пациентов с репродуктивными проблемами и отягощенным анамнезом. Только знание структуры хромосомной перестройки позволяет уточнить механизм ее возникновения и качественно повысить генетический прогноз в семье индивидуума с аномалией физического, психического либо полового развития. Определение степени генетического риска, тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии предоставляет возможность составления корректной тактики профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка [2, 3].

Инверсии являются сбалансированными внутривхромосомными перестройками. Различают парацентрические (инвертированный фрагмент лежит по одну сторону от центромеры) и перичентрические (центромера находится внутри инвертированного фрагмента) инверсии. Такие aberrации играют роль в эволюционном процессе, видообразовании и в нарушениях фертильности [4].

Как правило, инверсии не влияют на фенотип носителя. Патологический фенотип при данной аномалии может формироваться, если разрыв находится в пределах гена, или если перестройка нарушает регуляцию гена. Из-за образования aberrантных рекомбинантных хромосом в мейозе гетерозиготы по инверсии могут иметь сниженную фертильность, по этой же причине у них есть вероятность рождения потомства с аномальным фенотипом [5].

**Цель работы:** описание случая носительства структурной хромосомной аномалии – инверсии хромосомы 12 в семье.

**Материалы и методы:** Проводилось соматогенетическое, клинико-генеалогическое, цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование семьи. Цитогенетические методы применялись для анализа препаратов метафазных хромосом, полученных из ФГА – стимулированных лимфоцитов периферической крови. Постановку, культивирование и обработку лимфоцитов проводили согласно стандартных протоколов проведения цитогенетических исследу-

ований. Окрашивание препаратов проводилось методами GTG (G-метод) и CBG (C-метод). Отбор метафазных пластинок для цитогенетического исследования, классификацию и учет хромосом проводили согласно общепринятым стандартам. Для обработки изображений препаратов применяли программное обеспечение компании «MetaSystems» фирмы Carl Zeiss с использованием программы «Ikaros». Запись анализа проводили по международной номенклатуре ISCN (2013) [6, 7].

**Результаты и обсуждение:** Семья А. обратилась на консультацию к генетику в связи с планированием II беременности по причине вторичного бесплодия. Из анамнеза известно, что супруги находятся в первом браке в течение 12 лет. В семье была первая беременность, протекавшая на благополучном фоне и закончившаяся нормальными родами. При УЗИ органов малого таза у супруги выявлена аномалия развития внутренних половых органов (аплазия левых придатков матки; полип эндометрия; полипоз эндометрия). В связи с этим была проведена лапароскопия, полипэктомия, выскабливание полости матки. Женщине проведено цитогенетическое исследование. Установлен женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1. 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1). У супруга кариотип – 46,XY. Фенотипически у супруги – признаки соединительно-тканной дисплазии, у мужа – мезодермальной дисплазии.

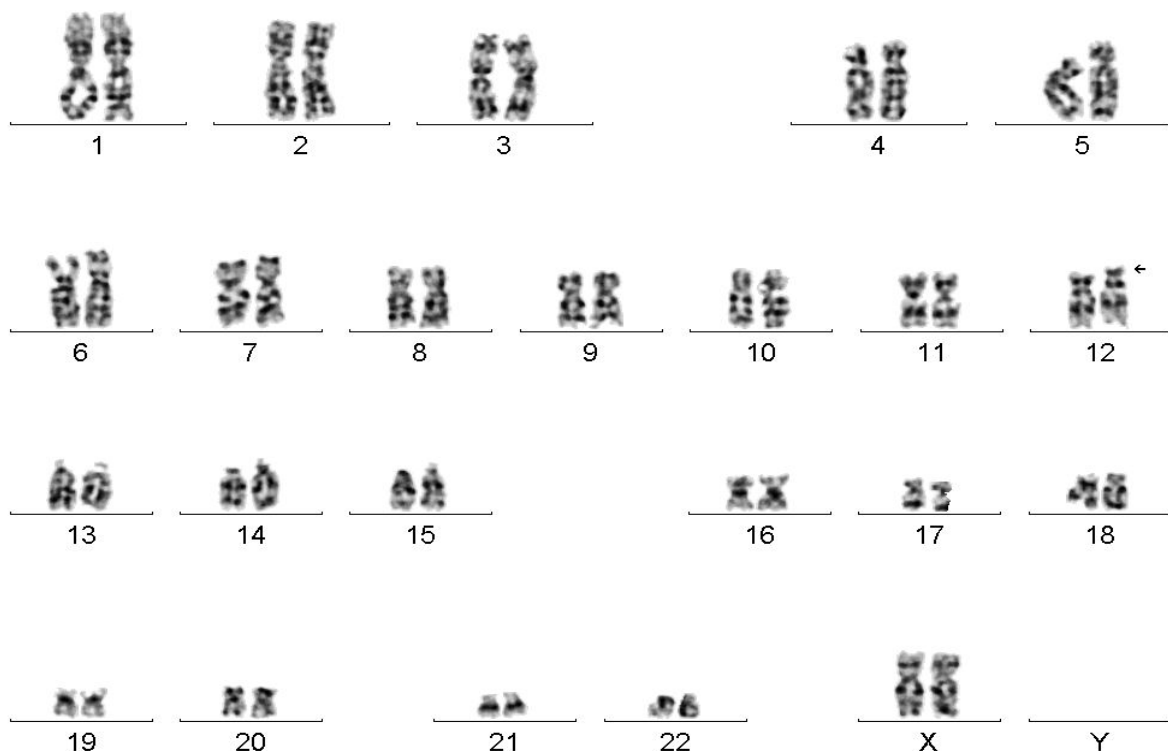


Рис. 1. Кариотип матери 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1).

После проведения преемплантационной профилактики наступила II беременность. Женщине проведен УЗ-скрининг на трех сроках беременности, в заключении: один живой плод, УЗ-маркерных признаков врожденной и наследственной патологии со стороны плода не выявлено, УЗ-признаки перенесенной материнско-плодовой инфекции. Беременной проведено молекулярное исследование полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла. Был выявлен повышенный риск по тромбофилии. Родословная семьи отягощена сосудистой патологией

Поскольку женщина относится к группе высокого генетического и акушерского риска, было показано проведение инвазивной пренатальной диагностики с целью кариотипирования плода. В сроке 12–13 недель проведено цитогенетическое исследование ворсин хориона методом GTG. Установлен мужской кариотип плода с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1 материнского происхождения: 46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)mat. Известно, что у носителей сбалансированных аномалий кариотипа частота анеуплоидных гамет выше по сравнению с пациентами с нормальным хромосомным набором. В связи с тем, что женщина находится в группе риска по анеуплоидным гаметам, молекулярно-цитогенетическим методом FISH были исключены анеуплоидии хромосом X, Y, 18, 13, 21 плода. Беременность была сохранена. Рекомендовано цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови ребенка после рождения.

В связи с наследственной формой структурной хромосомной аномалией было проведено кариотипирование первого ребенка. Результат исследования – женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1 – 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1)mat.

Несмотря на то, что большинство хромосомных аномалий возникает спорадически, появляясь в гаметях здоровых родителей *de novo*, часть хромосомных мутаций относится к группе унаследованных. В таком случае хромосомная перестройка уже имеется в половых клетках одного из родителей, что обуславливает нарушение кроссинговера в мейозе I, приводит к формированию несбалансированных гамет и зачастую является причиной бесплодия, спонтанных аборт и рождения ребенка с несбалансированной хромосомной аномалией [8, 1].

В нашем случае, поскольку женщина своевременно обратилась для консультации к врачу-генетику и прошла преемплантационную подготовку удалось избежать репродуктивных потерь в семье.

Таким образом, эффективная диагностика хромосомной патологии, включающая тип аномалии, вовлеченную хромосому, размер хромосомного дисбаланса, частоту и сегрегацию мутации в родословной позволяет качественно проводить медико-генетическое консультирование. Все эти данные помогают определить риски повторного возникновения хромосомного заболевания в семье и предотвратить его проявление в дальнейшем, а также оценить необходимость применения цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов диагностики наследственной патологии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schaaf, C.P. Human genetics: from molecules to medicine / C.P. Schaaf, J.Zschocke, L. Potocki. – Ph.: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 397 p.
2. Тавокина Л.В. Наиболее часто встречающиеся хромосомные аномалии в кариотипах пациентов с репродуктивными нарушениями / Л.В. Тавокина, Е.В. Баронова, Н.И. Сопко / Цитология и генетика. – 2007. – № 4. Том 41. – С. 48–55.
3. Курило Л.Ф., Жученко Л.А., Козлова С.И. Преемплантационная профилактика врожденной и наследственной патологии. В кн.: Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 833-853.
4. Тавокина Л.В. Цитогенетическая Диагностика: Особенности Постнатального Кариотипирования / Репродуктивна Ендокринологія. – 2015. – №4 (24). – С. 101-106
5. Wellesley D., Dolk H., Boyd P.A. et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe // Eur. J. Hum. Genet. – 2012. – Vol. 20, No. 5. – P. 521–526.
6. Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини (методичні рекомендації). – К., 2003. – 52с.
7. Shaffer, L.J. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013) /L.J. Shaffer, J. McGowan\_Jordan, M. Schmid. – Basel: Karger, 2013. – 140 p.
8. Grunfeld L., Sandler B., Mukherjee T. et. al. Parental karyotype may reveal the source of a pregnancy loss even in the presence of a reportedly euploid fetal karyotype // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95, No. 3. – P. 1120. P. 9–10.

*Ткачова Т.М., Іванова І.Б., Квітчатта Н.М., Дворніченко Н.С., Єлькова О.О.*

**СІМЕЙНИЙ ВИПАДОК СТРУКТУРНОЇ ХРОМОСОМНОЇ АНОМАЛІЇ – ІНВЕРСІЯ ХРОМОСОМИ 12**

**Резюме.** В основі захворювань спадкової природи велику роль відіграють структурні аномалії хромосом, одними з яких є інверсії. Такі мутації є структурними внутрішньохромосомними перебудовами, вони можуть бути як успадкованими від батьків, так і виникати *de novo*.

**Мета роботи.** Опис випадку носійства структурної хромосомної аномалії - інверсії хромосоми 12 в родині.

**Матеріали та методи.** Було проведено сомато-генетичне, клініко-генеалогічне, цитогенетичне і молекулярно-цитогенетичне обстеження родини. Каріотипування проводилося за загальноприйнятими методиками культивування клітин *in vitro*.

**Результати.** При обстеженні родини, яка звернулась на консультацію до генетика у зв'язку з плануванням II вагітності у зв'язку з вторинним непліддям, було проведено каріотипування подружжя. У дружини встановлений жіночий каріотип с перичентричною інверсією хромосоми 12 з точками розриву та сполучення в локусах 12p13.3 і 12q13.1. 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1). Каріотип чоловіка – 46,XY. Після проведення прекоцепційної профілактики вагітність наступила. Оскільки жінка відноситься до групи високого генетичного і акушерського ризику, під час вагітності в терміні 12-13 тижнів було проведено інвазивну пренатальну діагностику з метою каріотипування плоду. В результаті цитогенетичного дослідження ворсин хоріону методом GTG встановлений чоловічий каріотип плоду з перичентричною інверсією хромосоми 12 материнського походження: 46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)mat. Вагітність була збережена. У зв'язку зі спадковою формою структурної хромосомної аномалії було проведено каріотипування першої дитини. Результат дослідження – жіночий каріотип з перичентричною інверсією хромосоми 12 материнського походження: 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1)mat.

**Висновки.** Даний клінічний випадок демонструє необхідність призначення цитогенетичного дослідження при проведенні прекоцепційної профілактики родині з метою виявлення хромосомної патології, визначення ризиків повторного виникнення цього захворювання і запобігання його прояву в подальшому.

**Ключові слова:** інверсії; каріотип; прекоцепційна профілактика; структурна хромосомна аномалія.

*T.M. Tkacheva, T.M. Ivanova, I.B. Kvitchataia, N.S. Dvornichenko, O.A. Elkova*

**FAMILIAL CASE OF STRUCTURAL CHROMOSOMAL ANOMALY – INVERSION OF 12 CHROMOSOME**

**Summary.** At the basis of hereditary diseases, structural anomalies of chromosomes play an important role, some of which are inversions. Such mutations are structural intrachromosomal rearrangements, they can be both inherited from the parents, and occur *de novo*.

**Objective:** description the case of carriage of a structural chromosomal anomaly - inversion of 12 chromosome in the family.

**Materials and methods:** A somatogenetic, clinical, genealogical, cytogenetic, and molecular cytogenetic examination of the family has been conducted. Karyotyping has been performed according to generally accepted methods of *in vitro* cell cultivation.

**Results:** During family examination that was consulted by a geneticist in connection with planning a second pregnancy due to secondary infertility, married couple was karyotyped. The married couple has female karyotype with a pericentric inversion of 12 chromosome with break and joint points in 12p13.3 and 12q13.1 loci. 46, XX, inv (12) (p13.3q13.1). Karyotype of husband - 46, XY. Since the woman is in the high genetic and obstetric risk group, an invasive prenatal diagnosis was performed during pregnancy with the purpose of karyotyping of the fetus in the period of 12-13 weeks. As a result of cytogenetic studies of chorionic villi by the GTG method, the male karyotype of the fetus with pericentric inversion of 12 chromosome with break and joint points in 12p13.3 and 12q13.1 loci of maternal origin was determined: 46, XY, inv (12) (p13.3q13.1) mat. Pregnancy has been saved. In connection with the hereditary form of the structural chromosomal abnormality, the karyotyping of the first child was conducted. The result of the study is a female karyotype with pericentric inversion of 12 chromosome with break and joint points in 12p13.3 and 12q13.1 loci - 46, XX, inv (12) (p13.3q13.1) mat.

**Conclusions:** This clinical case demonstrates the need to conduct the cytogenetic study during preconceptional preventive measures of the family in order to identify chromosomal pathology, determine the risks of recurrence of this disease in the family and prevent its manifestation in the future.

**Keywords:** inversions; karyotype; preconceptional preventive measures; structural chromosomal abnormality.

Надійшло до редакції 05.03.2019 р.

Підписано до друку 24.05.2019 р.