

Синдром дисомии хромосомы Y (47,XY^Y) у детей с умственной отсталостью, нарушениями полового развития и различными аномалиями генома: молекулярно-цитогенетические исследования

С.Г. Ворсанова^{1,2}, И.В. Соловьев², О.С. Куринная^{1,2}, В.С. Кравец^{1,2}, А.Д. Колотий^{1,2},
И.А. Демидова^{1,2}, В.О. Шаронин², Ю.Б. Юров^{1,2}, И.Ю. Юров¹⁻³

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

The Y chromosome disomy syndrome (47, XYY) in children with mental retardation, deviations of sex development and different genome anomalies: molecular cytogenetic studies

S.G. Vorsanova^{1,2}, I.V. Solovyev², O.S. Kurinnaya^{1,2}, V.S. Kravets^{1,2}, A.D. Kolotii^{1,2}, I.A. Demidova^{1,2},
V.O. Sharonin², Yu.B. Yurov^{1,2}, I.Yu. Yurov¹⁻³

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Представлены результаты ретроспективного анализа большой когорты исследуемых детей (4424 мальчика) с умственной отсталостью или задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития. У 23 из них выявлены различные формы синдрома дисомии хромосомы Y. Определена высокая частота синдрома в исследуемой когорте – 0,52%; в этой связи обсуждается роль хромосомы Y в проявлении умственной отсталости. Кроме того, предполагается, что нестабильность хромосом в половых и соматических клетках является общим механизмом для возникновения различных хромосомных аномалий. Обсуждается возможность цитогенетической и молекулярно-цитогенетической диагностики, а также клинический полиморфизм синдрома. Определена необходимость применения молекулярно-цитогенетических технологий в диагностике различных форм синдрома, включая мозаичные случаи и формы, связанные с изодисцентрическими хромосомами. Показано, что тяжесть клинической картины синдрома не зависит от наличия регулярных или мозаичных форм. Высказывается предположение о возможной связи клинического полиморфизма с мозаицизмом, ассоциированным с наличием аномальных клеток (клеточных линий) в различных тканях, а также о роли хромосомы Y в возникновении умственной отсталости у детей при синдроме дисомии хромосомы Y и других хромосомных аномалиях. Подчеркивается необходимость молекулярно-цитогенетической диагностики различных форм синдрома для корректного медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: дети, синдром дисомии хромосомы Y, регулярная форма, мозаичная форма, хромосомные аномалии, умственная отсталость, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования.

Для цитирования: Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Куринная О.С., Кравец В.С., Колотий А.Д., Демидова И.А., Шаронин В.О., Юров Ю.Б., Юров И.Ю. Синдром дисомии хромосомы Y (47, XYY) у детей с умственной отсталостью, нарушениями полового развития и различными аномалиями генома: молекулярно-цитогенетические исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 40–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-40-48

The article presents the results of retrospectively analyzed children (4424 boys) with mental and psychomotor retardation, congenital malformations and/or developmental micro anomalies. 23 children had various forms of Y chromosome dysomy syndrome. The frequency of this syndrome in the studied cohort was 0.52%; and in this connection the authors discussed the role of Y-chromosome in the origin of mental retardation. Besides, the chromosome instability in sex and somatic cells is supposed to be a common mechanism of different chromosomal anomalies. The authors discussed the possibility of cytogenetic and molecular cytogenetic diagnosis, and also clinical polymorphism of the syndrome. The authors established the necessity of molecular cytogenetic technologies in the diagnosis of different forms of the syndrome, including mosaic forms and isodiscentric chromosomes-connected forms. The severity of clinical symptoms doesn't depend on presence of regular or mosaic forms of the syndrome. The study assumes a possible connection of clinical polymorphism with mosaicism, associated with the presence of abnormal cells (cell lines) in different tissues, together with the role of Y chromosome in the origin of mental retardation in children with Y- chromosome disomy syndrome and other chromosomal anomalies. The authors underline the necessity of molecular cytogenetic diagnosis of different forms of the syndrome for correct medical and genetic consultation.

Key words: children, Y chromosome dysomy syndrome, regular form, mosaic form, chromosomal anomalies, mental retardation, cytogenetic and molecular cytogenetic studies

For citation: Vorsanova S.G., Solovyev I.V., Kurinnaya O.S., Kravets V.S., Kolotii A.D., Demidova I.A., Sharonin V.O., Yurov Yu.B., Yurov I.Yu. The Y chromosome disomy syndrome (47, XYY) in children with mental retardation, deviations of sex development and different genome anomalies: molecular cytogenetic studies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 40–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-40-48

Синдром дисомии хромосомы Y или синдром 47,XYY встречается с частотой 1–1,5 на 1000 новорожденных. Клиническая картина синдрома довольно скудная. При рождении специфические признаки практически отсутствуют, а среди необязательных проявлений отмечают некоторые микроаномалии развития и нарушение половой дифференцировки (крипторхизм, гипогонадизм, дисплазия гениталий) [1]. Часто этим детям не проводят цитогенетическую диагностику. С возрастом отмечают высокий рост (или увеличение длины конечностей),

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ворсанова Светлана Григорьевна – д.б.н., проф., засл. деятель науки РФ, акад. РАЕ, зав. лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-4869-536
e-mail: svorsanova@mail.ru

Куриная Оксана Сергеевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-7087-3929

Кравец Виктор Сергеевич – к.б.н., науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-6345-3993

Колотий Алексей Дмитриевич – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-7672-588X

Демидова Ирина Александровна, к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID:0000-0002-8143-7604.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Соловьев Илья Владимирович – науч. сотр. лаборатории цитогенетики Научного центра психического здоровья

Шаронин Василий Олегович – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья

Юров Юрий Борисович – д.б.н., проф., засл. деятель науки РФ, академик РАЕ, зав. лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний (до декабря 2017 г.) Научного центра психического здоровья, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний (до декабря 2017 г.) Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-9251-2286

Юров Иван Юрьевич – д.б.н., проф. РАН, зав. лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4134-8367

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34

нарушение поведения (в основном агрессивность), умственную отсталость, как правило, в легкой степени и такие аномалии, как макроцефалия, грубые черты лица с выступающими надбровными дугами, высокое небо, гипертрофия языка, прогнатия [2, 3]. Фенотипические признаки создают впечатление о больных, страдающих акромегалией. Этим пациентов описывают как неуклюжих, с моторной неловкостью.

Нарушения поведения у многих больных проявляются в виде психопатических черт характера, импульсивности, отсутствия сильных привязанностей, не способности контролировать примитивные эмоции. С возрастом у больных могут наблюдаться эпилепсия, агрессивность, склонность к антиобщественным/антисоциальным поступкам, шизофрения, депрессивные психозы, тяжелые формы психопатий, а также расстройства репродуктивной функции. Однако у большинства пациентов в дальнейшем отмечается нормальная фертильность и они способны зачать детей. Установлено, что только 12% мужчин с дисомией хромосомы Y имеют кариотип 47,XYY [4].

Диагноз синдрома дисомии хромосомы Y устанавливается путем кариотипирования пациентов с задержкой психоречевого/психомоторного развития или умственной отсталостью, половыми аномалиями и/или нарушением поведения; частота синдрома 47,XYY у лиц с сочетанием данных признаков неизвестна [2, 5–8].

Многих больных с этим синдромом при обследовании выявляют в психиатрических клиниках или лечебно-профилактических учреждениях как детского, так и взрослого профиля. При обследовании семейных случаев отмечают, что у потомства лиц с синдромом дисомии хромосомы Y встречаются другие различные хромосомные аномалии [8–12]. Все это необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании. В ранних исследованиях указывалось на вероятность более частого криминального поведения у мальчиков с XYY по сравнению с общей популяцией, отмечалась их склонность к агрессии, но не к насилию. Из литературы известно, что у детей с синдромом дисомии Y встречаются и другие хромосомные аномалии [10, 13, 14], синдром дисомии Y может сочетаться с синдромами Дауна [15, 16], Прадера–Вилли [17], Вильямса–Берейна [18], умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X [19].

Очевидно, что синдром дисомии хромосомы Y клинически вариателен и его проявления могут быть малозаметными в детском возрасте, поэтому многие пациенты сначала рассматриваются как нормальные индивидуумы, особенно если речь идет о поддерживающем психологическом окружении с раннего детства. Это затрудняет диагностику. В то же время по клиническим признакам заболевание может быть предположено, но обязательным критерием подтверждения диагноза служит кариотип 47,XYY [3, 19]. При мозаичных формах часто встречается изодисцентрическая хромосома Y [14]. С выявлением

и описанием мозаичных форм синдрома появилась необходимость применения методов молекулярно-цитогенетической диагностики для подтверждения диагноза [14, 18, 20]. Таким образом, цель настоящего исследования: установить частоту синдрома 47,XY^Y в группе детей с умственной отсталостью, задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития; диагностировать мозаичные формы синдрома и показать необходимость молекулярно-цитогенетических исследований при этих формах.

Характеристика детей и методы исследования

В лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева проведены молекулярно-цитогенетические и цитогенетические исследования 8270 детям (возраст от 9 мес до 16 лет) с умственной отсталостью, задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития [1, 21–23], из них 4424 пациента были мужского пола. Цитогенетический анализ выполняли на препаратах метафазных хромосом при использовании дифференциального окрашивания их по длине (GTG- и CBG-окрашивание); препараты получены путем культивирования *in vitro* лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной методикой [1]. Клетки культивировали на питательных средах РВ-MAX или RPMI-1640(T), что позволяет получать хромосомные препараты высокого качества и разрешения. Колхицин вводили в культуру клеток за 15–20 мин до начала фиксации в конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Анализ осуществляли под световым микроскопом при увеличении 1150 с использованием компьютерной программы анализа изобра-

жения. FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) исследования выполняли по ранее описанному методу [21] детям с мозаичной формой синдрома дисомии Y при использовании специфических ДНК-проб из коллекции лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья по ранее описанным протоколам [24, 25]. Результаты кариотипа и молекулярно-цитогенетических исследований представлены согласно международной цитогенетической классификации и номенклатуры [26].

Результаты и обсуждение

При обследовании 4424 детей мужского пола у 23 пациентов обнаружены регулярные и мозаичные формы синдрома дисомии хромосомы Y (частота 0,52%). Средний возраст детей из когорты с синдромом 46,XY^Y составил 6 лет 6 месяцев (от 9 мес до 14 лет). Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинические данные 23 детей представлены в таблице.

Из таблицы видно, что 10 из 23 детей имели мозаичную форму синдрома, 13 детей – регулярную форму. В регулярной форме выявлен кариотип 47,XY^Y (рис. 1). Причем в одном случае обнаружена регулярная форма сочетанных синдромов Дауна и дисомии хромосомы Y (№6), а также у одного ребенка определена хромосомная нестабильность при регулярной форме дисомии хромосомы Y с кариотипом 47,XY^Y (№2).

В мозаичных случаях выявлены клеточные линии синдрома 47,XY^Y, а также связанные с другими численными аномалиями половых хромосом – 48,XXYY (№1, 13, 15), 48,XYYY (№11, 13), 47,XXY (№13). При мозаичных формах в небольшом количестве встречались аномальные клетки с кариотипом 45,X (№8, 11, 12). Следует отметить, что более двух клеточных линий

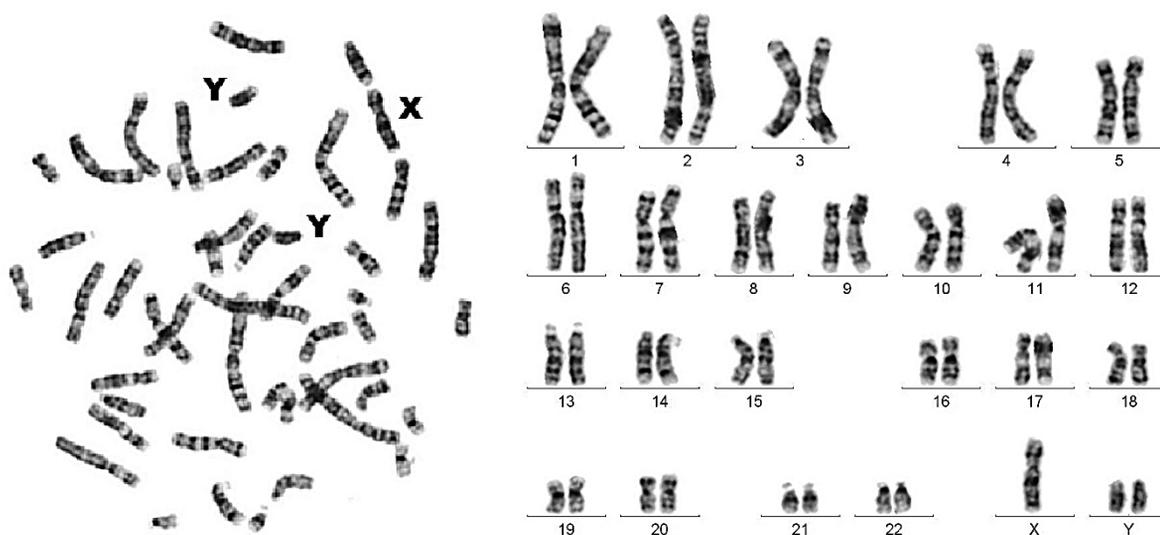


Рис. 1. Кариотип ребенка с дисомией хромосомы Y (47,XY^Y) (собственные данные).

Fig. 1. Syndrome of disomy chromosome Y (47,XY^Y) (own data).

Таблица. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования детей с синдромом дисомии хромосомы Y (47,XYY)
Table. Cytogenetic and molecular-cytogenetic researches in children with chromosome Y disomy syndrome (47,XYY)

№	Возраст	Симптомы	Результаты исследования	
			цитогенетического (кариотип)	молекулярно-цитогенетического (FISH)
1	10 мес	ЗПМР, микроцефалия, оволосение по женскому типу, гипертелоризм сосков, крипторхизм, гипогонадизм	47,XYY[12]/48,XXYY[8]	47,XYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [16]/48,XXYY.ish (DXZ1x2,DYZ3x2)[4] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [379]/ (DXZ1x2, DYZ3x2)[121]
2	9 мес	ЗПМР, ВПС, МАР: макроцефалия, гипертрофия языка, высокое небо, низко расположенные ушные раковины, прогнатизм; гипогонадизм, крипторхизм	47,XYY, хромосомная нестабильность	—
3	1 год 8 мес	ЗПМР, ЗПРР, тугоухость; МАР: выступающие надбровные дуги, высокое небо, крупные ушные раковины; увеличенные конечности; крипторхизм, судорожный синдром	47,XYY,1phqh, 9qh+[11]/46,XY,1phqh,9qh+[9]	47,XYY.ish(DXZ1x1, DYZ3x2) [14]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[6] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [252]/ (DXZ1x1,DYZ3x0)[40]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[208]
4	2 год 11 мес	ЗПМР, ЗПРР, макросомия, МАР: аномальные ушные раковины, высокое небо, гипертрофия языка; ВПС, увеличенные конечности, дисплазия гениталий, судорожный синдром	47,XYY	—
5	14 лет	Умственная отсталость, высокий рост, кифосколиоз, крупные стопы, приступы агрессии, дисплазия гениталий; МАР: низко расположенные ушные раковины, макроцефалия, грубые черты лица	47,XYY	—
6	2 года	Признаки синдрома Дауна. ЗПМР, увеличение конечностей, ВПС; МАР: высокое небо, гипертрофия языка, диспластичные ушные раковины; гипоплазия мошонки	48,XYY,+21, 9phqh,22ps+	48,XYY,+21.ish(DXZ1x1, DYZ3x2),(MCG-P-463-01x3) nuc ish(DXZ1x1,DYZ3x2), (MCG-P-463-01x3)
7	5 лет	Умственная отсталость, неврологические нарушения; МАР: косоглазие, птоз, эпикант, сколиоз, гипоплазия мошонки, крипторхизм, судорожный синдром	46,X,der(Y) (q?11.2) (pter-> q?11.2::q?11.2-> pter)	46,X, idic(Y)(pter-> q11.22.2: :q11.22.2->pter).ish (Xcen/ Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2), Yq11.23(MCB-P-130-1-), Yqter(LLJ136-) nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2)[500]
8	1 год 9 мес	ЗПМР, ЗПРР, микроцефалия, аномалии головного мозга на МРТ, в том числе мозжечка и мозолистого тела; МАР: выступающие надбровные дуги, птоз, эпикант, деформированные ушные раковины; увеличенные конечности, дисплазия гениталий	46,X,der(Y) (q?11.2)(pter-> q?11.2::q?11.2-> pter)[11]/ 45,X[2]/46,XY [17]	46,X, idic(Y)(pter->q11.23: :q11.23->pter). ish (DXZ1x1,DYZ3x2, B368x2)[68]/45,X.ish (DXZ1x1,DYZ3-,B368-) [2]/46,XY.ish (DXZ1x1, DYZ3x1,B368x1)[30] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [790]/ (DXZ1x1,DYZ3x0)[42]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[168]
9	4 года	Умственная отсталость, врожденная глаукома, участки депигментации, МАР: высокое небо, деформированные крупные ушные раковины; дисплазия гениталий	47,XYY,9phqh,15pstk+[25]/ 46,XY,9phqh, 15pstk+[5]	47,XYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [20]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[10] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [381]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[119]

Продолжение таблицы

№	Возраст	Симптомы	Результаты исследования	
			цитогенетического (кариотип)	молекулярно-цитогенетического (FISH)
10	8 лет	Легкая степень умственной отсталости, агрессивность, высокий рост; МАР: высокое небо, низкий рост волос на шее, крупные ушные раковины, брахидактилия; крипторхизм, гипоспадия	47,XY,Y,1p _h q _h ,9q _h +	—
11	4 года	ЗППР, ЗФР, аутизм, МАР: эпикант, высокое небо, аномальные зубы, деформированные ушные раковины, паховые грыжи; судорожный синдром, дисплазия гениталий	46,X,psu idic (Y)?(qter->p11.3::p11.3->qter),15cenh+[27]/45,X,15cenh+[3]	46,X, idic(Y).ish(qter->p11.32::p11.32->qter), (DXZ1x1, DYZ3x2), (MCG482+++)[52]/45,X.ish (DXZ1x1, DYZ3x0)[30]/47,XY, idic(Y)(p11.32).ish (Xcen/Ycen) (DXZ1x1, DYZ3x3)(MCG482+++)[18] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1, DYZ3x2) [600]/ (DXZ1x1, DYZ3x0)[190]/ (DXZ1x1, DYZ3x3)[168]/ DXZ1x1, DYZ3x1[42]
12	13 лет	Умственная отсталость, микроцефалия, МАР: антимонгоидный разрез глазных щелей, эпикант, птоз, низко расположенные ушные раковины; трудности в обучении и коммуникации, нарушенный остеогенез, нарушение полового развития	47,XY,Y,1p _h q _h ,1p _h q _h ,16q _h +[3]/45,X,1p _h q _h ,1p _h q _h ,16q _h +[2]/46,XY,1p _h q _h ,1p _h q _h ,16q _h +[15]	47,XY,Y.ish(DXZ1x1, DYZ3x2) [8]/46,XY.ish (DXZ1x1, DYZ3x1)[12] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1, DYZ3x2) [325]/ (DXZ1x1, DYZ3x0)[175]/ (DXZ1x1, DYZ3x1)[500]
13	6 лет	ЗППР, ЗРР, аномалии гипофиза, ВПС; МАР: крупные деформированные низко расположенные ушные раковины; оволосение по женскому типу, аномалии гениталий, гинекомастия	47,XY,Y,15ps+[18]/48,XXYY,15ps+[2]	47,XY,Y.ish(DXZ1x1, DYZ3x2) [15]/48,XXYY.ish(DXZ1x2, DYZ3x2) [2]/48,XXYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x3) [2]/47,XXY.ish (DXZ1x2, DYZ3x1)[1] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1, DYZ3x2) [432]/ (DXZ1x2, DYZ3x2)[38]/ (DXZ1x2, DYZ3x1)[20]/ (DXZ1x1, DYZ3x3)[10]
14	8 лет	Умственная отсталость, ЗППР, нарушение поведения, высокий рост, прогнатия, микрокrania, дисплазия соединительной ткани, ВПС; МАР: высокое небо, крупные аномальные ушные раковины; дисплазия гениталий. Ребенок из тройни (ЭКО)	47,XY,Y,1p _h q _h ,9q _h +,15ps+	—
15	13 лет	Умственная отсталость, когнитивные нарушения, агрессивность, пролапс митрального клапана, МАР: гипертелоризм глазных щелей, деформированные ушные раковины; оволосение по женскому типу, нарушение полового развития	47,XY,Y[29]/48,XXYY[1]	47,XY,Y.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [88]/48,XXYY.ish (DXZ1x2, DYZ3x2) [12] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1, DYZ3x2) [412]/ (DXZ1x2, DYZ3x2)[88]/
16	3 года	ЗПМР, ЗППР, нарушение поведения, самокалечение, МАР: косоглазие, высокое небо, гипертелоризм, крупные ушные раковины; крипторхизм, гипоспадия	47,XY,Y	—
17	1 год 8 мес	ЗППР, ЗПМР, гемипарез, ВПР головного мозга, гидроцефалия, удлиненные конечности, прогнатия, гиперметропия, судорожный синдром, нарушение полового развития	47,XY,Y	—

Окончание таблицы

№	Возраст	Симптомы	Результаты исследования	
			цитогенетического (кариотип)	молекулярно-цитогенетического (FISH)
18	11 лет	ЗППР, аутизм, умственная отсталость, высокий рост, МАР: высокое небо, аномалии зубов с нарушением роста; аномалии полового развития	47,XYY	
19	14 лет	Умственная отсталость, нарушение поведения, агрессивность, трудности в обучении и коммуникации, высокий рост, МАР: выступающие надбровные дуги, высокое небо, диспластичные ушные раковины, гипоплазия мошонки	47,XYY	
20	10 лет	Умственная отсталость, агрессивность, судорожный синдром, высокий рост, МАР: высокое небо, птоз, эпикант, крупные деформированные ушные раковины; дисплазия гениталий	47,XYY	
21	8,5 года	Умственная отсталость, агрессивность, когнитивные нарушения, врожденная глаукома, высокий рост, крипторхизм, гипоспадия	47,XYY	
22	3,5 года	ЗПМР, аутизм, когнитивные нарушения, судорожный синдром, МАР: косоглазие, крупные аномальные ушные раковины, высокое небо; удлиненные конечности; дисплазия гениталий	47,XYY,9qh+ [8]/ 46,XY,9qh+[12]	47,XYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [11]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[9] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [281]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[219]
23	12 лет	Умственная отсталость, агрессивность, высокий рост, нарушение поведения, МАР: гипертелоризм глазных щелей, крупные деформированные ушные раковины; нарушение полового развития	47,XYY,1qh+ [7]/ 46,XY,1qh+[13]	47,XYY.ish (DXZ1x1, DYZ3x2) [13]/46,XY.ish (DXZ1x1,DYZ3x1)[7] nuc ish(Xcen/Ycen) (DXZ1x1,DYZ3x2) [282]/ (DXZ1x1,DYZ3x1)[218]

Примечание. ВПР – врожденный порок развития; ВПС – врожденный порок сердца; ЗПМР – задержка психомоторного развития; ЗППР – задержка психоречевого развития; ЗРР – задержка речевого развития; ЗФР – задержка физического развития; МАР – микроаномалии развития; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

выявлено в 4 случаях (в №11 и 13 – четыре клеточные линии, в №8 и 12 – три), в остальных мозаичных случаях определены две клеточные линии: с нормальным кариотипом и с дисомией хромосомы Y (47,XYY). Как видно из таблицы, во всех представленных случаях наблюдались умственная отсталость и полиморфизм клинических проявлений. Наши данные подтверждают и другие исследования [7, 12, 20, 23, 27–30]. Число аномальных и нормальных клеток в разных мозаичных случаях различалось, но клинические признаки не были связаны как с наличием регулярных или мозаичных форм, так и с числом клеток в мозаичных случаях. Другими словами, тяжесть клинической картины в нашем исследовании не зависела от количества аномальных клеток, а также числа клеточных линий. Возможно, это обусловлено тем, что в работе проанализированы клетки крови, а в клетках других тканей соотношение нормальных и аномальных клеток может быть другим.

Из таблицы видно, что почти в половине наблюдений ($n=10$) синдрома дисомии хромосомы Y как регулярных, так и мозаичных форм были найдены изменения (в основном, в виде увеличения) гетерохроматиновых районов хромосом, включая хромосомы 1, 9, 15, 16. Изменения гетерохроматиновых районов хромосом не обнаружены в хромосоме Y, за исключением случая изодисцентрической хромосомы, где был делетирован гетерохроматиновый участок хромосомы Y (№8). Изодисцентрические хромосомы Y встречались в трех случаях мозаичных форм синдрома (№7, 8 и 11), при которых, как видно из таблицы, требовалось проведение молекулярно-цитогенетической диагностики (FISH) [27, 31–33]. После осуществления FISH-исследования в случаях №11 и 13 были выявлены дополнительные клеточные линии, не определенные при применении цитогенетического метода. Следовательно, все моза-

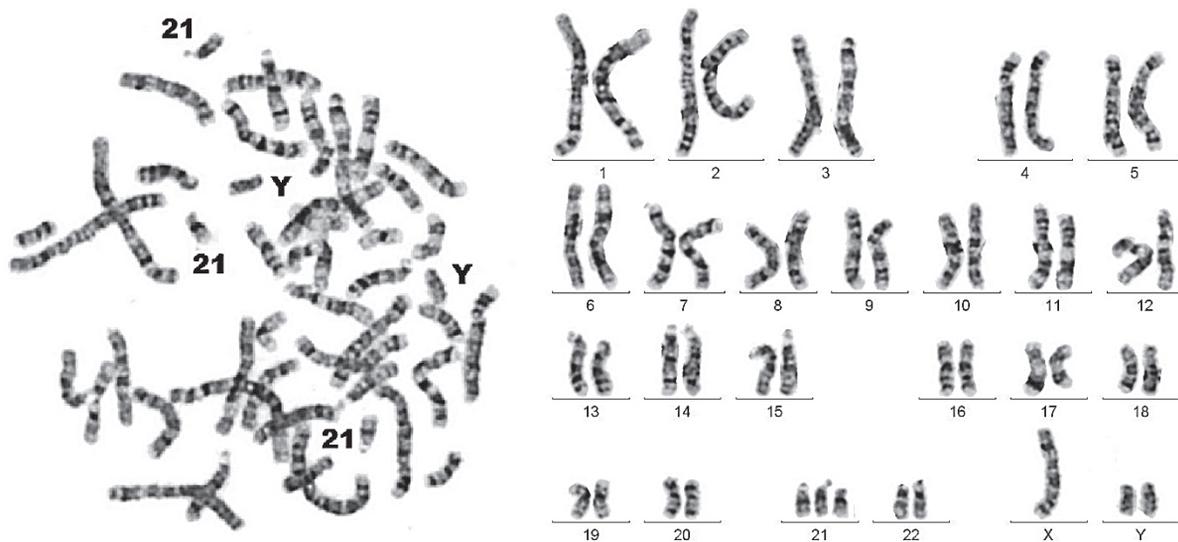


Рис. 2. Кариотип ребенка с дисомией хромосомы Y и трисомией хромосомы 21 (синдром Дауна, регулярная форма) – кариотип 48,XY₂,+21 (собственные данные).

Fig. 2. Disomy chromosome Y syndrome and trisomy chromosome 21 (Down syndrome, regular form) – 48,XY₂,+21 (own data).

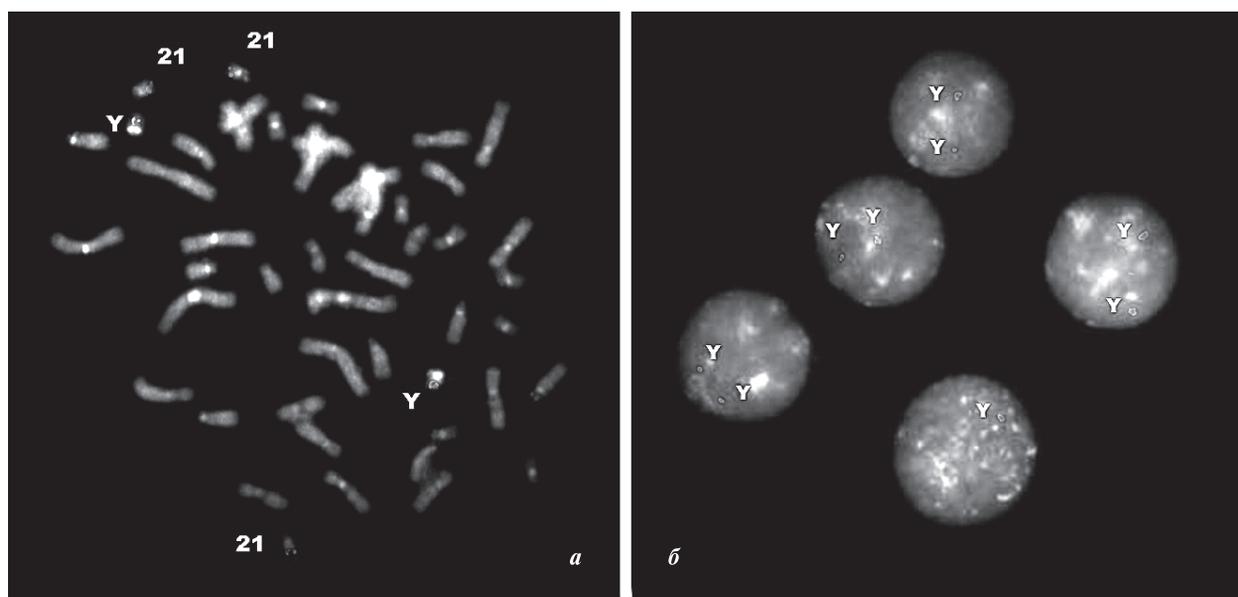


Рис. 3. Молекулярно-цитогенетические исследования (FISH) у ребенка с кариотипом 48,XY₂,+21 (регулярная форма) (а) и у ребенка с мозаичной формой дисомии хромосомы Y (б): видны клетки с двумя и одним сигналами на хромосому Y (собственные данные).

Fig. 3. Molecular cytogenetic researches (FISH) of a child with karyotype 48,XY₂,+21 (regular form) (a) and a child with mosaic form of chromosome Y disomy syndrome (b): cells with 2 signals and 1 signal could be seen (own data).

ичные формы синдрома после цитогенетической диагностики нуждаются в подтверждении молекулярно-цитогенетическим исследованием (FISH). Это подтверждают и данные литературы [27, 33–35]. Кроме того, при мозаицизме для выявления дополнительных клеточных линий необходимо проведение интерфазной FISH, обеспечивающей возможность анализа большого числа клеток, что видно на примерах в случаях №3, 11 и 12 (см. таблицу).

Из обсуждаемых случаев в нашем исследовании следует отметить наблюдение сочетания син-

дрома Дауна и дисомии хромосомы Y (№6) (рис. 2), причем в виде регулярной формы, что подтвердилось при молекулярно-цитогенетической диагностике. Результаты молекулярно-цитогенетического исследования у этого пациента и у ребенка с мозаичной формой дисомии хромосомы Y даны на рис. 3.

Во всех представленных нами случаях наблюдалась умственная отсталость, в основном средней тяжести. В литературе при синдроме дисомии Y, как правило, описывается умственная отсталость легкой степени [7, 12, 20, 23, 27, 28, 30]. Кроме того, анализируя наши

результаты, следует отметить, что в отдельных случаях встречались симптомы, нетипичные для дисомии Y (47,XYY). Так, в случаях №8, 13 и 17 выявлены аномалии головного мозга, в №2, 4, 6, 13, 14 и 15 – врожденные пороки сердца, в №12 – нарушение остеогенеза, в №14 – дисплазия соединительной ткани, в №17 – гемипарез и гиперметропия. Возможно, тяжесть и своеобразие клинической картины связаны с микроаномалиями генома, в том числе с наличием CNV (copy number variation, вариация числа копий хромосомных сегментов), которые необходимо определять с помощью таких молекулярно-цитогенетических технологий, как молекулярное кариотипирование (arrayCGH и SNP) [3, 10, 11, 31–33, 36].

Заключение

Частота синдрома в исследуемой нами когорте детей (с умственной отсталостью, задержкой психоречевого/психомоторного развития, врожденными пороками и/или малыми аномалиями развития)

свидетельствует, что этим пациентам показана цитогенетическая диагностика для выявления дисомии хромосомы Y. Для выявления мозаичных форм, особенно связанных с изодисцентрическими хромосомами Y, требуется молекулярно-цитогенетическое исследование. Все изложенное определяет необходимость молекулярно-цитогенетической диагностики различных форм синдрома для корректного медико-генетического консультирования.

При обнаружении несвойственных синдрому дисомии хромосомы Y признаков следует выявлять другие геномные аномалии, которые могут быть связаны с клиническим полиморфизмом, путем применения молекулярного кариотипирования с детекцией генов, индексированных в OMIM, и использованием биоинформативных технологий [32, 35]. При этом в дальнейшем можно будет определить роль хромосомы Y в возникновении умственной отсталости у детей при синдроме дисомии хромосомы Y и при других хромосомных синдромах.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: Медпрактика-М, 2006; 300. [Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Chernyshov V.N. Medical cytogenetics. Moscow: Medpraktika-M, 2006; 300 (in Russ.)]
2. Fryns J.P., Kleczkowska A., Kubiś E., Van Der Berghe H. XYY syndrome and other Y chromosome polysomies. Mental status and psychosocial functioning. Genet Couns 1995; 6(3): 197–206.
3. Parker C.E., Melyk J., Fish C.H. The XYY syndrome. Am J Med 1969; 47(5): 801–808.
4. Powell C.M. Sex Chromosomes, Sex Chromosome Disorders, and Disorders of Sex Development. The Principles of Clinical Cytogenetics. S.L. Gersen, M.B. Keagle (eds). Springer-Verlag New York, 2013; 175–211.
5. Hier D.B., Atkin L., Perlo V.P. Learning disorders and sex chromosome aberrations. J Ment Def Res 1980; 24(1): 17–26.
6. Gelisio P., Frigato F., Magnanini P., Saonato F., de Riva C., Virgili F. XYY syndrome. Report of a case. Minerva Endocrinol 1991; 16(4): 199–201.
7. Asano A., Motomura N., Yokota S., Yoneda H., Sakai T., Tsutsumi S. Myotonic dystrophy associated with 47,XYY syndrome. Psychiatry Clin Neurosci 2000; 54(1): 113–116.
8. Green T., Flash S., Reiss A.L. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. Neuropsychopharmacol 2019; 44(1): 9–21. DOI: 10.1038/s41386-018-0253-2
9. Liao C., Fu F., Zhang L. Ring chromosome 13 syndrome characterized by high resolution array based comparative genomic hybridization in patient with 47, XYY syndrome: a case report. J Med Case Rep 2011; 5: 99. DOI: 10.1186/1752-1947-5-99.
10. Kolaitis G., Bouwkamp C.G., Papakonstantinou A., Otheiti I., Belivanaki M., Haritaki S. et al. A boy with conduct disorder (CD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), borderline intellectual disability, and 47,XYY syndrome in combination with a 7q11.23 duplication, 11p15.5 deletion, and 20q13.33 deletion. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2016; 10: 33. DOI: 10.1186/s13034-016-0121-8
11. Le Gall J., Nizon M., Pichon O., Andrieux L., Audebert-Bellanger S., Baron S. et al. Sex chromosome aneuploidies and copy-number variants: a further explanation for explanation for neurodevelopmental prognosis variability? Eur J Hum Genet 2017; 25(8): 930–934. DOI: 10.1038/ejhg.2017.93
12. Bishop D.V.M., Brookman-Byrne A., Gratton N., Gray E., Holt G., Morgan L. et al. Language phenotypes in children with sex chromosome trisomies. Version 2. Wellcome Open Res 2019; 3: 1434. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14904.2
13. Telfer M.A., Baker D., Clark G.R., Richardson C.E. Incidence of gross chromosomal errors among tall. American males. Science 1968; 159(3820): 1249–1250.
14. Des Groseillers M., Lemyre E., Dallaire L., Lemieux N. Tetrasomy Y by structural rearrangement: clinical report. Am J Med Genet 2002; 111(4): 401–404.
15. Schwanitz G., Hagner M. Double trisomy as a mosaic. Case history (48,XYY,+21/47,XY,+21) and survey of the literature of mixed autosomal-gonosomal trisomies. Acta Genet Med Gemellol 1978; 27: 67–74.
16. Grass F., McCombs J., Scott C.I., Young R.S., Moore C.M. Reproduction in XYY males: two new cases and implications for genetic counseling. Am J Med Genet 1984; 19(3): 553–560. DOI: 10.1002/ajmg.1320190318
17. Stalker H.J., Keller K.L., Gray B.A., Zori R.T. Concurrence of fragile syndrome and 47,XYY in an individual with a Prader-Willie-like phenotype. Am J Med Genet A 2003; 116A(2): 176–178.
18. Dutra R.L., Piazzon F.B., Zanardo É.A., Costa T.V., Montenegro M.M., Novo-Filho G.M. et al. Rare genomic rearrangement in a boy with Willams-Beuren syndrome associated to XYY syndrome intriguing behavior. Am J Med Genet A 2015; 167A(12): 3197–3203. DOI: 10.1002/ajmg.a.37360
19. Milunsky A., Huang X., Amos J.A., Herskowitz J., Farrer L.A., Wyandt H.E. 46,XY/47,XYY male with the fragile X syndrome: cytogenetic and molecular studies. Am J Med Genet 1993; 45(5): 589–593.
20. Mutesa L., Jamar M., Hellin A.C., Pierquin G., Bours V. A new 48,XXYY/47,XYY syndrome associated with multiple skeletal abnormalities, congenital heart disease and mental retardation. Indian J Hum Genet 2012; 18(3): 352–355. DOI: 10.4103/0971-6866.108033
21. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method

- od for rapid chromosome detection and analysis. *Focus* 1994; 16(4): 115–116.
22. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Саприн Е.А., Юров Ю.Б. Выявление генов-кандидатов аутизма, основанное на молекулярно-цитогенетическом и *in silico* анализах геномной организации хромосомных участков, вовлеченных в несбалансированные перестройки. *Генетика* 2010; 46(10): 1348–1351. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Saprina E.A., Yurov Y.B. Identification of candidate genes of autism on the basis of molecular cytogenetic and *in silico* studies of the genome organization of chromosomal regions involved in unbalanced rearrangements. *Genetika* 2010; 46(10): 1348–1351. (in Russ.)]
 23. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet Genome Res* 2013; 139(3): 181–188. DOI: 10.1159/000347053
 24. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; 11: 21–29. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Current advances in molecular cytogenetic diagnosis of hereditary diseases (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2005; 11: 21–29. (in Russ.)]
 25. Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Marçais B., Roizes G., Lewis R. High resolution fluorescence *in situ* hybridization using cyanine and fluorescein dyes ultra-rapid chromosome detection by directly fluorescently labeled alphoid DNA probes. *Human Genet* 1996; 97: 390–398.
 26. ISCN 2013/ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. *L.S. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid* (eds). S. Karger, Basel, 2016; 139.
 27. Shah A.H., Manjunatha B.S., Bindayel N.A., Khoungangian R. Oral health management of a patient with 47,XYY syndrome. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2013010408. DOI: 10.1136/bcr-2013-010408
 28. Nguyen-Minh S., Buhner C., Hubner C., Kaindl A.M. Is microcephaly a so-far unrecognized feature of XYY syndrome? *Meta Gene* 2014; 2: 160–163. DOI: 10.1016/j.mgene.2013.10.013
 29. Monastirli A., Stephanou G., Georgiou S., Adrianopoulos C., Pasmatzis E., Chroni E. et al. Short stature, type E brachydactyly, exostoses, gynecomastia, and cryptorchidism in a patient with 47,XYY/45,X/46,XY mosaicism. *Am J Med Sci* 2005; 329(4): 2208–2210.
 30. Lettiero T., Del Giudice E., Imperati F., Ciao A., Capalbo D., Salerno M. Hormonal and neuropsychological evaluation of two 47,XYY patients with pituitary abnormalities. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 397–400. DOI: 10.1002/ajmg.a.32123
 31. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics* 2012; 5(1):46. DOI: 10.1186/1755-8166-5-46
 32. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics* 2014; 7(1):98. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z
 33. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Коростелев С.А., Васин К.С., Зеленова М.А., Куринная О.С., Юров Ю.Б. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 116(7): 50–54. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A., Vasin K.S., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Iourov Y.B. Structural variations of the genome in autistic spectrum disorders with intellectual disability. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.C. Korsakova* 2016; 116(7): 50–54. (in Russ.)]
 34. Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Mendez-Rosado L.A., Yurov Y.B. The applicability of interphase chromosome-specific multicolor banding (ICS-MCB) for studying neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Res Results Biomed* 2019; 5(3): 4–9. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-1
 35. 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 (аггау CGH). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(8): 46–49. [Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Kurinnaia O.S., Voinova V.Yu., Yurov Y.B. Genomic abnormalities in children with mental retardation and autism: the use of comparative genomic hybridization *in situ* (HRCGH) and molecular karyotyping with DNA-microchips (array CGH). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.C. Korsakova* 2013; 113(8): 46–49. (in Russ.)]
 36. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Ontogenetic variation of the human genome. *Current Genomics* 2010; 11(6): 420–425. DOI: 10.21926/obm.genet.1902076

Поступила: 20.01.20

Received on: 2020.01.20

Источник финансирования:

Работа была частично поддержана грантом РФФИ и СИТМА в соответствии с исследовательским проектом № 18-515-34005, госзадачей Минздрава России № АААА-А18-118051590122-7, а также Правительственным заданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

Authors are partially supported by RFBR and СИТМА (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) according to the research project № 18-515-34005.

This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment № АААА-А18-118051590122-7. This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment № АААА-А19-119040490101-6.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.