

Синдром Прадера–Вилли с атипичной делецией 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15

Н.В. Шилова, М.Е. Миньженкова, Ж.Г. Маркова, Г.Н. Матющенко

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

Prader–Willi syndrome with atypical 15q deletion due to an unbalanced translocation between chromosomes 13 and 15

N.V. Shilova, M.E. Minzhenkova, Zh.G. Markova, G.N. Matyschenko

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Синдром Прадера–Вилли (ОМIM #176270) — мультисистемное заболевание, обусловленное различными генетическими механизмами: либо делецией в районе q11.2–q13 отцовской хромосомы 15, либо материнской однородительской дисомией хромосомы 15, либо патологией импринтинга генов в проксимальной части длинного плеча хромосомы 15. Наиболее частой является делеция 15q11.2–q13 размером примерно 6 млн п.н., которая, как правило, возникает *de novo*. Однако описаны редкие случаи делеции 15q11.2–q13 при несбалансированных транслокациях с вовлечением хромосомы 15. Различные диагностические методы, такие как стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или микроматричная сравнительная геномная гибридизация необходимы не только для несомненного подтверждения клинического диагноза синдрома Прадера–Вилли, но и для установления механизмов формирования и происхождения хромосомного дисбаланса у пациента с синдромом Прадера–Вилли.

Цель исследования. Установление происхождения нетипичной делеции 15q у пациента с синдромом Прадера–Вилли.

Методы исследования. Стандартное цитогенетическое исследование, FISH с ДНК-зондами на хромосомы 13 и 15, хромосомный микроматричный анализ.

Результаты. При хромосомном микроматричном анализе пациента с аномальным фенотипом установлена делеция 15q11.2–q13.3 размером 8,7 млн п.н. Молекулярно-цитогенетическое обследование родителей пациента выявило у отца реципрокную транслокацию между хромосомами 13 и 15. Делеция 15q11.2–q13.3 у пациента стала следствием 2:2 патологической мейотической сегрегации отцовской реципрокной транслокации по совместному 2-му типу.

Заключение. Комплексный цитогеномный подход в диагностике хромосомной патологии, ассоциированной с фенотипом синдрома Прадера–Вилли, позволяет не только точно определять количество геномных копий участков ДНК в районе q11–q13 хромосомы 15, но и детализировать структуру и происхождение геномного дисбаланса. Такая информация предоставляет возможность для более эффективного медико-генетического консультирования семьи с больным ребенком и выбора тактики последующей пренатальной или преимплантационной диагностики.

Ключевые слова: дети, синдром Прадера–Вилли, делеция 15q, реципрокная транслокация, патологическая мейотическая сегрегация.

Для цитирования: Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Матющенко Г.Н. Синдром Прадера–Вилли с атипичной делецией 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 80–85. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–80–85

Prader–Willi syndrome (PWS) (OMIM #176270) is a neurobehavioral disorder that is caused by various genetic mechanisms. These mechanisms include a deletion in the q11.2–q13 region of the paternal chromosome 15, maternal uniparental disomy of chromosome 15, or a pathology of gene imprinting in the proximal part of the long arm of chromosome 15. The most common cause of PWS is a 15q11.2–q13 deletion of approximately 6 Mb, which typically occurs spontaneously. However, there have been rare cases of 15q11.2–q13 deletion associated with unbalanced translocations involving chromosome 15. In order to accurately diagnose PWS and determine the mechanisms behind the chromosomal imbalance, various diagnostic methods such as conventional cytogenetics, fluorescence in situ hybridization (FISH) or microarray comparative genomic hybridization are necessary.

The aim. To determine the origin of an atypical 15q deletion in a patient with Prader–Willi syndrome.

Methods. Conventional cytogenetic study, FISH with DNA probes for chromosomes 13 and 15, and chromosomal microarray analysis.

Results. Showed that the patient had an 8.7 Mb deletion in the 15q11.2–q13.3 region, which was found to be a consequence of a meiotic malsegregation of a reciprocal translocation between chromosomes 13 and 15 in the patient's father. The scope of the results is in informing medical genetic counseling of patients and families with a hereditary disease.

Conclusion. A comprehensive cytogenomic approach in diagnosis of genetic variations associated with Prader–Willi syndrome allows for accurate determination of copy number variations and provides information on the structure and origin of genomic imbalance. This information can be valuable for guiding medical genetic counseling and making decisions regarding future prenatal or preimplantation diagnoses.

Key words: children, Prader–Willi syndrome, 15q deletion, reciprocal translocation, meiotic malsegregation.

For citation: Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Matyschenko G.N. Prader–Willi syndrome with atypical 15q deletion due to an unbalanced translocation between chromosomes 13 and 15. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(3): 80–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–80–85

Синдром Прадера–Вилли (ОМIM #176270) — мультисистемное генетическое заболевание, которое регистрируется с частотой 1:10 000–30 000 новорожденных [1, 2]. Синдром Прадера–Вилли

характеризуется широким клиническим полиморфизмом. В пренатальном онтогенезе отмечаются многоводие, снижение подвижности и задержка роста плода. Основными клиническими характери-

стиками в неонатальном периоде служат мышечная гипотония, гипорефлексия и скудное питание в результате ослабления сосательного и глотательного рефлексов. Отмечается также гипоплазия гениталий вследствие гипогонадизма.

В течение первых 12–18 мес развивается неконтролируемая гиперфагия, которая приводит к множеству соматических и физиологических нарушений, в частности к ожирению. Характерными признаками для пациентов с синдромом Прадера–Вилли в детском возрасте служат ожирение, низкий рост, гипогонадизм и нарушение интеллектуального развития различной степени выраженности. У пациентов отмечаются аномалии развития черепа и лицевых структур (долихоцефалия, миндалевидный разрез глазных щелей, гипертелоризм, эпикант, микрогнатия, рыбообразный рот, высокое небо, диспластичные ушные раковины), акромикрия, аномалии дерматоглифики, страбизм и др. [1, 3, 4].

Наиболее распространенная причина возникновения синдрома Прадера–Вилли — протяженная делеция в районе q11.2–q13 отцовской хромосомы 15, которая регистрируется у 60% пациентов [5]. Делеции возникают в результате негомологичной рекомбинации, обусловленной блоками низкокопийных повторов, расположенных на хромосоме 15 в районах точек разрыва (break point — BP) и в зависимости от этого подразделяются на 2 класса. Делеции класса 1 размером 6 млн п.н. локализуются между проксимальной (BP1) и дистальной (BP3) точками разрывов и встречаются примерно у 40% пациентов с синдромом Прадера–Вилли. Делеции класса 2 размером примерно 5,3 млн п.н. находятся между второй проксимальной (BP2) и дистальной (BP3) точками разрывов и встречаются в 50% случаев [5, 6]. В редких случаях (менее 10%) положение делеции может не совпадать со стандартными точками разрыва [7].

Материнская однородительская дисомия регистрируется в 20–30% случаев синдрома Прадера–Вилли и определяет гетеродисомию вследствие нерасхождения материнских хромосом в первом делении мейоза с последующей коррекцией трисомии (моносомии) хромосомы 15, комплементации

гамет и Робертсоновской транслокации, вовлекающей хромосому 15 [8].

Патология импринтинга при синдроме Прадера–Вилли выявляется только в 1–3% случаев и может быть представлена либо трудно определяемой делецией в 5'-конце гена *SNRPN*, локализованного в центре импринтинга, либо эпигенетическими изменениями, влияющими на метилирование и экспрессию генов во всем импринтированном районе. В обоих случаях пациенты наследуют хромосому 15 от каждого из родителей [9].

Основная масса случаев синдрома Прадера–Вилли возникает спорадически, но отмечают и семейные формы. Риск повторного рождения ребенка с синдромом Прадера–Вилли зависит от генетической причины заболевания в каждом конкретном случае.

Представляем редкий случай синдрома Прадера–Вилли с делецией 15q нетипичного размера вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15 отцовского происхождения.

Клинический случай. Пациент, мальчик в возрасте 3 лет 11 мес, родился от второй беременности в результате экстракорпорального оплодотворения (методом ICSI — intracytoplasmic sperm injection). При беременности наблюдалось плохое шевеление плода. Роды срочные путем кесарева сечения. При рождении масса 3240 г, рост 51 см. У новорожденного отмечались врожденный порок сердца (открытое овальное окно), крипторхизм. Наблюдалась выраженная гипотония, слабый крик. Голову держит с 1 года, сидит с 2 лет, самостоятельно не ходит. На момент осмотра: рост 98 см (25-й центиль) масса тела 20 кг (97-й центиль), окружность головы 52 см (75-й центиль). Задержка психомоторного и речевого развития — произносит слоги и отдельные слова, фразовой речи нет.

Объективно: ожирение, страбизм, множественный кариес, двусторонний крипторхизм.

Это повторный случай рождения ребенка с врожденными пороками развития в семье: первый ребенок умер в возрасте 6 мес от двусторонней пневмонии. Во время беременности наблюдалось плохое шевеление плода. Роды на 41–42-й неделе, масса тела 3200 г, рост 51 см, двусторонний крипторхизм, врожденный порок сердца (открытое овальное окно), выраженная гипотония, стридор.

Методы исследования. Приготовление и анализ хромосомных препаратов из культивированных лимфоцитов периферической крови (GTG-окраска) проводили по стандартному протоколу. Хромосомный микроматричный анализ геномной ДНК лимфоцитов периферической крови пациента выполняли с использованием микроматриц CytoScan 750k в соответствии с инструкциями производителя (Affymetrix Inc., США). Данные были обработаны, проанализированы и нормализованы с помощью Affy-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Шилова Надежда Владимировна — д.м.н., зав. лабораторией цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–0641–1084 e-mail: nvsh05@mail.ru

Миньженкова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова», ORCID: 0000–0001–5458–0408

Маркова Жанна Геннадьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова», ORCID: 0000–0003–2941–2861

Матющенко Галина Николаевна — зав. консультативным отделением, врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова», ORCID: 0000–0002–9231–3009

15522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

metrix Chromosome Analysis Suite (ChAS) 4.0 (версия референсного генома NA33.1 (hg19).

Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) проводили на хромосомных препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови по протоколу фирмы-производителя. Были использованы локус-специфичные ДНК-зонды на хромосому 15: UB3A (15q11)(SpOrange)/PML (15q34)(SpGreen) (KREATECH, Нидерланды). Анализ проводили с использованием эпифлуоресцентного микроскопа AxioImager M.1 (Carl Zeiss) и компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems, Германия)

Результаты

При хромосомном микроматричном анализе выявлена патогенная делеция «критического» для синдрома Прадера–Вилли региона 15q11–q13 размером 8,7 млн п.н. (рис. 1). Молекулярный кариотип пациента: $\text{argt [hg19] } 15q11.2q13.3(22770421_31511896) \times 1$. В район делеции входят 28 OMIM-аннотированных генов, в том числе ассоциированных с синдромом Прадера–Вилли (делеция BP1–BP3).

Поскольку в семье зарегистрирован повторный случай рождения больного ребенка, было проведено молекулярно-цитогенетическое обследование родителей с целью выявления возможного носительства структурной хромосомной перестройки. FISH-анализ с ДНК-зондами на «критический» регион и локус PML хромосомы 15 выявил у отца пациента реципрокную транслокацию между хромосомами 13 и 15 (рис. 2, а). Кариотип отца — $46,XY,t(13;15)(q11.1;q13.3)$. Кариотип матери — $46,XX$. При стандартном цитогенетическом исследовании у пациента выявлен кариотип $46,XY,+der(13)t(13;15)(q11.1;q13.3)pat,-15$. Фрагмент кариограммы пациента с дериватной хромосомой 13 представлен на рис. 2, б.

Обсуждение

У ребенка с фенотипическими проявлениями синдрома Прадера–Вилли при хромосомном микроматричном анализе был выявлен односегментный геномный дисбаланс в виде делеции «критического» для этого синдрома региона 15q11–q13. В район делеции входят OMIM-аннотированные гены, ассоциированные с синдромом Прадера–Вилли. Таких генов известно более десятка, все они локализованы в области от проксимальной (BP1) до дистальной (BP3) точек разрывов, в том числе *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPA1*, *NIPA2*, *MRKN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NIPAP1*, *SNURF-SNRPN*, *SNORDs*, *UBE3A*, *ATP10A*, *GABRB3*, *GABRA5*, *GABRG3*, *OCA2* и *HERC2*. Импринтированные гены *MRKN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NIPAP* *SNURF-SNRPN* экспрессируются на отцовской хромосоме 15, и нарушение их экспрессии вследствие делеции ассоциировано с фенотипическими проявлениями синдрома Прадера–Вилли [10]. Делеция неимпринтированных генов *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPA1*, *NIPA2*, локализованных в проксимальной части района 15q11.2, приводит к неврологическим, когнитивным и поведенческим расстройствам у пациентов с синдромом Прадера–Вилли [11]. Поскольку выявленная у пациента делеция более протяженная, чем классическая BP1–BP3, в зону структурной перестройки попадают ряд генов (*APBA2*, *CHRFAM7A*, *FAN1*, *TRPM1*), ассоциированных с синдромом дистальной микроделеции 15q13.3 (OMIM#612001). Гаплонедостаточность по этим генам приводит к таким клиническим проявлениям, как задержка психоречевого развития, аутизм, шизофрения, заболевания аутистического спектра, биполярное расстройство и судороги/эпилепсия [12, 13]. Известно, что в 75% случаев эта делеция наследуется от фенотипически нормальных родителей вследствие неполной пенетрантности генов, входящих в ее состав [14]. С учетом возраста пациента очевидно, что клинические проявления

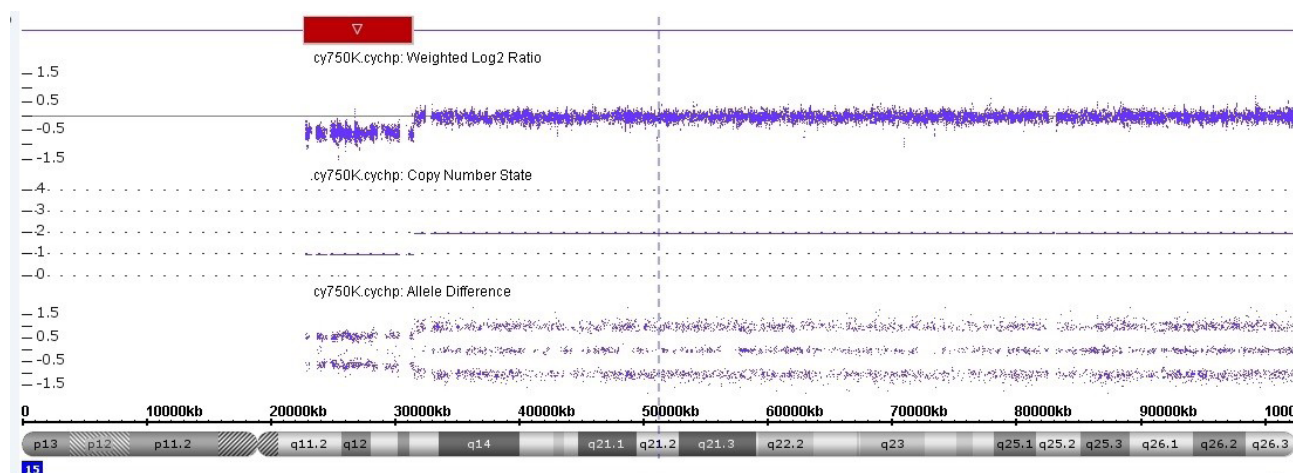


Рис. 1. Результат хромосомного микроматричного анализа: гемизиготная делеция 15q11.2q13.3

Fig. 1. Chromosomal microarray analysis result: hemizygous deletion 15q11.2q13.3

преимущественно ассоциированы с вложенной классической делецией BP1–BP3.

В большинстве случаев синдром Прадера–Вилли возникает спорадически, вследствие особенностей геномной архитектуры проксимальной части длинного плеча хромосомы 15. Обогащенность района 15q11–q13 низкокопийными повторами с высокой степенью идентичности ДНК-последовательностей, в которых кластеризуются точки разрывов (BP1–BP6), обуславливает высокую вероятность эктопической рекомбинации между ними, что приводит к образованию рекуррентных микроструктурных перестроек, в том числе делеций, в этой области [15, 16]. Спорадический характер возникновения микроделеции 15q11–q13 в родительском гаметогенесе определяет низкий, сопоставимый с общепопуляционным генетический риск. Однако повторный случай рождения больного ребенка и нетипичный для синдрома Прадера–Вилли размер делеции 15q11–q13 позволил предположить другой механизм формирования данной микроструктурной хромосомной перестройки. Факт выявления у отца реципрокной транслокации между хромосомами 13 и 15 позволил сделать заключение, что ребенок унаследовал дериватную хромосому 13 вследствие редкого, совместного 2-го типа патологической мейотиче-

ской сегрегации отцовской реципрокной транслокации (рис. 2, в). Дериватная хромосома 13 содержит короткое плечо, центромеру и часть длинного плеча (p13→q11.1) хромосомы 13, а также фрагмент длинного плеча хромосомы 15 (q13.3→qter). При этом нормальный гомолог хромосомы 15 отсутствует. Следует отметить, что именно такой тип патологической мейотической сегрегации характерен для реципрокных транслокаций, вовлекающих акроцентрические хромосомы [17]. Таким образом, в структуре геномного дисбаланса у ребенка, помимо делеции интерстициального района хромосомы 15, имеется также дупликация интерстициального района хромосомы 13. Поскольку дупликация представлена исключительно генетически инертным гетеро-хроматином короткого и длинного плеча хромосомы 13, увеличение копийности этих районов не влияет на формирование аномального фенотипа у ребенка. Точка разрыва на хромосоме 13 локализована в области прицентромерных ДНК-повторов, поэтому такая дупликация не может быть выявлена при хромосомном микроматричном анализе в силу особенностей геномного покрытия микроматрицы.

Реципрокные транслокации, при которых происходит обмен хроматина между различными хромосомами — наиболее частая структурная хромосом-

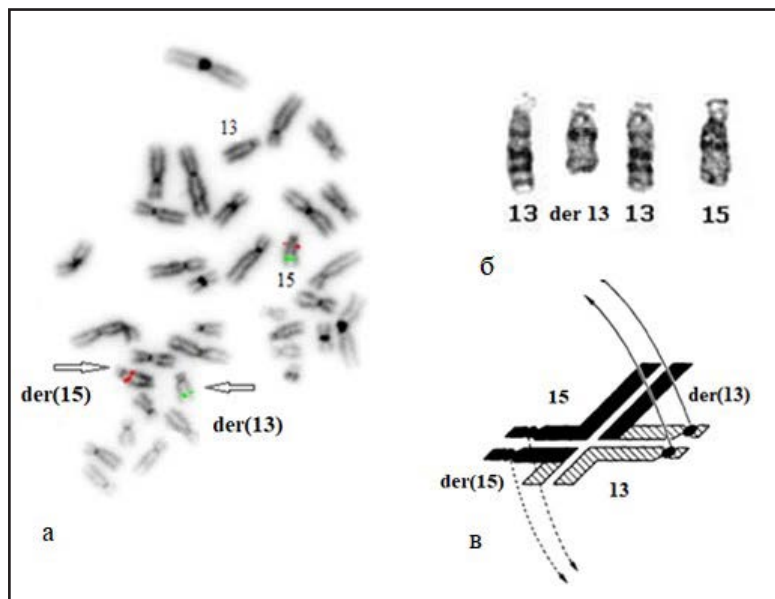


Рис. 2. Дериватные хромосомы вследствие реципрокной транслокации между хромосомами 13 и 15.

а — дериватные хромосомы 13 и 15 у отца (инвертированная DAPI-окраска): интактная хромосома 15 содержит локусы UB3A (15q11) (красный сигнал) и PML (15q34) (зеленый сигнал). Дериватная хромосома 15 — der(15) содержит только локус UB3A, в то время как локус PML транслоцирован на хромосому 13 — der(13); б — фрагмент кариограммы пациента с дериватной хромосомой 13 отцовского происхождения. Нормальный гомолог хромосомы 15 отсутствует; в — схема мейотической сегрегации квадриллента реципрокной транслокации 13;15 по совместному 2-му типу.

Fig. 2. Derivative chromosomes generated by translocation between chromosomes 13 and 15.

а — derivative chromosomes 13 and 15 in the father (inverted DAPI staining): intact chromosome 15 contains the UB3A (15q11) (red signal) and PML (15q34) (green signal) loci. Derivative chromosome 15, der(15), contains only the UB3A locus, while the PML locus is translocated to chromosome 13, der(13); б — patient karyogram fragment with derivative chromosome 13 of paternal origin. The normal homologue of chromosome 15 is missing; в — scheme of the adjacent-2 segregation mode of the reciprocal translocation 13;15 quadrivalent.

ная перестройка; такие транслокации встречаются в популяции с частотой около 1:500 (0,15–0,2%) [18]. Большинство носителей реципрокных транслокаций (транслокационные гетерозиготы) фенотипически нормальны, но имеют повышенный риск рождения детей с умственной отсталостью и множественными врожденными пороками развития. Риск рождения больного ребенка у носителей реципрокных транслокаций может варьировать от низкого (5% и менее) до высокого (20–50%), в зависимости от определенных характеристик транслокации, типа патологической сегрегации, а также (в отдельных случаях) пола носителя транслокации [17]. Поэтому установление происхождения хромосомной аномалии принципиально для корректного медико-генетического консультирования семьи и оценки повторного генетического риска. Учитывая сходную клиническую картину у обоих sibсов, можно предположить, что и у первого ребенка имела делеция 15q11–q13 вследствие патологической мейотической сегрегации отцовской реципрокной транслокации, что определяет высокий эмпирический повторный риск рождения ребенка с данной хромосомной патологией в семье.

Случаи делеции 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомой 15 и другими хромосомами у пациентов с синдромом Прадера–Вилли являются редкими. Так, в базе данных PubMed

представлено всего 56 публикаций по запросу «синдром Прадера–Вилли вследствие несбалансированной транслокации». Тем не менее этот факт нужно учитывать при получении аномального результата хромосомного микроматричного анализа. В представленном случае последующее молекулярно-цитогенетическое обследование родителей и ревизия кариотипа пациента выявили более сложную, чем делеция, хромосомную перестройку и позволили установить унаследованный вариант синдрома Прадера–Вилли.

Заключение

Один из ключевых моментов медико-генетического консультирования — установление повторного генетического риска рождения детей с наследственным заболеванием. Представленный случай наглядно иллюстрирует необходимость использования различных диагностических подходов с целью установления происхождения микроделеции (*de novo* или унаследованные) у пациента с синдромом Прадера–Вилли. Идентификация механизма формирования и происхождения хромосомного дисбаланса крайне важны для оценки повторного риска рождения ребенка с наследственной патологией, планирования тактики пренатальной диагностики при последующих беременностях и, если необходимо, преимплантационной генетической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Cassidy S.B., Schwartz S., Miller J.L., Driscoll D.J. Prader–Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14(1): 10–26. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822bead0
- Ho-Ming L. Adult Prader–Willi syndrome: an update on management. *Case Rep Genet* 2016; 2016: 5251912. DOI: 10.1155/2016/5251912
- Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G., Hanchett J.M., Greenswag L.R., Whitman B.Y. et al. Prader–Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91(2): 398–402.
- Angulo M.A., Butler M.G., Cataletto M.E. Prader–Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1249–1263. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9
- Butler M.G., Hartin S.N., Hossain W.A., Manzardo A.M., Kimonis V., Dykens E. et al. Molecular genetic classification in Prader–Willi syndrome: a multisite cohort study. *J Med Genet* 2019; 56: 149–153. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105301
- Cheon C.K. Genetics of Prader–Willi syndrome and Prader–Willi-like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21: 126–135. DOI: 10.6065/apem.2016.21.3.126
- Kim S.J., Miller J.L., Kuipers P.J., German J.R., Beaudet A.L., Sahoo T., Driscoll D.J. Unique and atypical deletions in Prader–Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 283–290. DOI: 10.1038/ejhg.2011.187
- Xefferis A., Sekerli E., Arampatzis A., Charisiou S., Oikonomidou E., Efsthathiou G. et al. Expanded Prader–Willi syndrome due to an unbalanced *de novo* translocation t(14;15). Report and review of the literature. *Cytogenet Genome Res* 2019; 159(3): 109–118. DOI: 10.1159/000504159
- Horsthemke B., Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 292–299. DOI: 10.1159/000090844
- Butler M.G., Duis J. Chromosome 15 Imprinting Disorders: Genetic Laboratory Methodology and Approaches. *Front Pediatr* 2020; 8: 154. DOI: 10.3389/fped.2020.00154
- Butler M.G. 15q11.2 BP1–BP2 microdeletion. *J Intellect Disabil Res* 2017; 61(6): 568–579. DOI: 10.1111/jir.12382
- Ziats M.N., Goin-Kochel R.P., Berry L.N., Ali M., Ge J., Guffey D. et al. The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome. *Genet Med* 2016; 11(18): 1111–1118. DOI: 10.1038/gim.2016.9
- Alsagob M., Salih M.A., Hamad M., Al-Yaffe Y., Al-Zahrani J., Al-Bakheet A. et al. First report of two successive deletion on chromosome 15q13 cytogenetic bands in a boy and girl: additional data to 15q13.3 syndrome with a report of high IQ patient. *Mol Cytogen* 2019; 12: 21. DOI: 10.1186/s13039-019-0432-6
- Lowther C., Costain G., Stavropoulos D.J., Melvin R., Silverides C. K., Andrade D. M. et al. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet Med* 2015; 17: 149–157. DOI: 10.1038/gim.2014.83
- Pujana M.A., Nadal M., Guitart M., Armengol L., Gratacos M., Estvill X. Human chromosome 15 q11–q14 regions of rearrangements contain clusters of LCR15 duplicons. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(1): 26–35. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200760
- Vollger M.R., Guitart X., Dishuck P.C., Mercuri L., Harvey W.T., Gershman A. et al. Segmental duplications and their

- variation in a complete human genome. *Science*. 2022; 376(6588): eabj6965. DOI: 10.1126/science.abj6965
17. Gardner R.J., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling (5 ed.) Oxford University Press, 2018; 134–212.
18. Verdoni A., Hu J., Surti U., Babcock M., Sheehan E., Clemens M. et al. Reproductive outcomes in individuals with chromosomal reciprocal translocations. *Genet Med* 2021; 23: 1753–1760. DOI: 10.1038/s41436–021–01195-w

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

Исследование проведено в рамках темы НИР №122032300370–1 «Изучение структурно-функциональных особенностей и механизмов формирования хромосомных аномалий и геномного дисбаланса».

The study was carried out within the framework of research topic No. 122032300370–1 “Study of structural and functional features and mechanisms of formation of chromosomal abnormalities and genomic imbalances.”

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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