

Киевская Ю.К.<sup>1</sup>, Канивец И.В.<sup>1,2</sup>, Шилова Н.В.<sup>3</sup>, Коростелев С.А.<sup>4</sup>,  
Пьянков Д.В.<sup>1</sup>, Кудрявцева Е.В.<sup>5</sup>

## Сравнительный обзор методов диагностики хромосомных аномалий у плодов с пороками развития и/или эхографическими маркерами хромосомной патологии

1-ООО «Геномед», г. Москва; 2-ФГБОУ ДПО Российская академия непрерывного профессионального образования; 3-ФГБНУ Медико-генетический научный центр, г. Москва; 4-ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; 5-Уральский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, г. Екатеринбург

Kievskaya J.K., Kanivets I.V., Shilova N.V., Korostelev S.A., Pyankov D.V., Kudryavtseva E.V.

## Comparative review of methods for diagnosing chromosomal abnormalities in fetuses with malformations and / or echographic markers of chromosomal pathology

### Резюме

В статье представлен сравнительный анализ методов, применяемых для диагностики хромосомных аномалий у плодов, имеющих пороки развития и/или эхографические маркеры хромосомной патологии. Наиболее широко внедрен и используется стандартный цитогенетический анализ кариотипа, однако небольшая разрешающая способность данного метода в 8Mb не позволяет выявлять микроделеции, микродупликации, которые в свою очередь в 5-6% случаев являются причинами пороков и/или аномалий развития у плода. Применение хромосомного микроматричного анализа (ХМА) увеличивает диагностическую эффективность пренатальной диагностики, и позволяет своевременно поставить диагноз, определив прогноз для жизни ребенка после рождения. Выбор метода диагностики генетической патологии у плодов с ВПП и/или аномалиями развития на данный момент ничем не регламентирован и зачастую основан на технических возможностях лаборатории. На данный момент, накоплен большой массив данных, подтверждающих эффективность применения SNP-микроматриц по сравнению с классическими цитогенетическими методами.

**Ключевые слова:** хромосомный микроматричный анализ, анализ кариотипа, пренатальная диагностика, врожденные пороки развития

### Summary

The article presents a comparative analysis of methods used for the diagnosis of genetic pathology in fetuses with malformations and / or developmental abnormalities. The standard cytogenetic analysis of the karyotype is most widely implemented and used, however, the low resolution of this method in 8Mb does not allow for the detection of microdeletions and microduplications, which in turn in 5-6% of cases are the causes of malformations and / or developmental abnormalities in the fetus. When using chromosomal microarray analysis (CMA) it increases the diagnostic efficacy of prenatal diagnosis, which allows making a diagnosis in a timely manner, determining the prognosis for the life of the child after birth. The choice of method for diagnosing genetic pathology in fetuses with congenital malformations and / or developmental abnormalities is currently not regulated and is often based on the technical capabilities of the laboratory. At the moment, a large amount of data has been accumulated confirming the effectiveness of the use of SNP microarrays compared to classical cytogenetic methods.

**Key words:** chromosome microarray analysis, karyotype, prenatal diagnosis, congenital malformations

### Введение

Врожденные пороки развития являются одной из основных причин младенческой смертности и инвалидности

По данным ВОЗ, доля хромосомных синдромов среди

причин младенческой и детской смертности составляет 5-7%, среди детей с умственной отсталостью – 25-30%, у лиц с нарушениями полового развития – 25-27% [1,2]. На сегодняшний день в России отсутствуют рекомендации по выбору теста пер-

Таблица 1. Отчет по вариациям числа копий ДНК выявленных в группе из 95 плодов с пороками развития

Номер	Порок	Дельция/ Дупликация	Регион	Размер (кб)	Начало	Конец	Тип вариации	Тип исследования	Гены
6	ВПС	Дупликация	5435.2	297.3	175798045	176062260	SNP	-	AAL10, C17orf030, EPAC12, PA2 MOR1A, MOR1B, PCOM19, RNF44, TRAM17
7	ВПС	Дельция	18424.1	543.5	863821211	863455576	SNP	De novo	PCOY1, PCOY2, MTHFR2, FLJ10699 PCOY1
4	ВПС	Дельция	18423.3	120.3	83867796	83840288	SNP	Очищенный	MLFCD, GSDMB1
23	ВПС	Дельция	6423.1	139.4	1349795	1349200	Омологичная	-	ITBPA1, FAKT2
24	ВПС	Дупликация	2275.1	108.3	857040	860137	SNP	-	COL12A3, MASH1, LAF17
29	ВПС	Дупликация	3678.3	248.3	2889944	3124438	SNP	Очищенный	SMYD4, SER2
1	ВПС	Дельция	15413.1	7207	30755164	32761148	ВАС and SNP	Материнский	FAT2, MTHFR10, PRM11, LOC128117, K2F11, OTU67A, CHNA7
3	ВПС	Дельция	13421.2	284.1	80410297	80380463	ВАС and SNP	Материнский	DEAF13
15	ВПС	Дупликация	10426.3	181.4	13437476	13473380	Омологичная	-	BRPFA, MDR1-1, TTC04
13	ВПС	Дупликация	9421.1	348.2	28659143	2902890	SNP	-	LMNG2
48	ЦНС	Дельция	17912	1343.3	1409000	13473646	Омологичная	-	COX1A, COX17B, HSBST48L, PAP23, TERT, CMT9A, FAM118B
17	ЦНС	Дельция	8423.2	112.3	2400184	24314588	SNP	Материнский	ALDH3AL, GFLD1, MRS2
50	ЦНС	Дельция	12612.1	311.6	18337484	18480057	SNP	Очищенный	PCSK9
		Дупликация	1433	139.2	4842488	48954513	Омологичная	-	GAAC, DMAT2, DMON
		Дупликация	10411.22	197.3	48851237	47148480	Омологичная	-	SYT11, GPR124, PRR11
59	ЦНС	Дельция	3413.2	150.3	37411054	37441255	ВАС and SNP	-	WDR70
53	ЦНС	Дельция	18422.1	2324.0	63730025	64057032	SNP	Материнский	CDH19, DEFL, LOC643542
65	ЦНС	Дельция	443	883	32798034	33041394	SNP	Материнский	DANC6, LINC6, SPC8, SPOK4B, DPA12A, USRP4
72	МПС	Дупликация	10416	128.4	11815405	11943985	SNP	-	SLC9A7, LOC119731
82	МВПР	Дупликация	3425.3	752.3	179833483	180484413	SNP	-	BTBD18, TM6CN2B, PLT4, LOC779678, MGA7L, OKRV2, OCY1L, SCDBA1, ZPM2, SLC9A7
85	ЦНС	Дельция	7814.1	130.1	4029488	4029487	SNP	-	SLC9A7
84	ЦНС	Дупликация	1434.1	100.8	46252717	46233352	SNP	-	ARHG2

вой линии при наличии МВПР и/или аномалий развития у плода. Связь между аномалиями развития плода и геномным дисбалансом считается признанной на протяжении десятилетий, особенно при классических структурных аномалиях, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21 хромосомы), синдромом Эдварда (трисомия 18 хромосомы) и синдромом Патау (трисомия 13 хромосомы). Многие микроделеционные и микродупликационные синдромы сопровождаются пороками развития одной или нескольких систем органов [таблица 1]. Например, пороки сердца наблюдаются примерно у 77% плодов с синдромом делеции 22q11.21, причем только в 11% пороки сердца сочетаются с расщелиной губы/неба [3].

Существует несколько методов диагностики генетической патологии при обнаружении пороков развития и/или аномалий развития у плода. Эффективность пренатальной диагностики напрямую зависит от метода, с помощью которого проводится анализ плодного материала, полученного при проведении процедуры хорионбиопсии (плацентоцентеза), амниоцентеза или кордоцентеза. Получившие широкое распространение методы неинвазивного пренатального ДНК-скрининга, в качестве исследуемого материала использующие внеклеточную свободноциркулирующую ДНК цитотрофобласта, на сегодняшний день не могут использоваться для полногеномного анализа числовых и структурных аномалий хромосом. Инвазивное пренатальное обследование в настоящее время чаще всего рекомендуется парам с высоким риском рождения ребенка с хромосомной аномалией, установленным после комбинированного скрининга, выявления анатомических аномалий во время УЗИ, носителям сбалансированных хромосомных перестроек, либо при наличии в семейном анамнезе хромосомной аномалии. Целью пренатальной диагностики является раннее выявление генетического синдрома для определения прогноза качества и продолжительности жизни ребенка после рождения, а также объема необходимых медицинских вмешательств и реабилитации. Стандартный анализ кариотипа используется для обнаружения хромосомных аномалий с разрешением 8 Мб[4]. Эта технология

используется с 1970-х годов и в настоящее время дополняется, а в некоторых случаях заменяется, хромосомным микроматричным анализом (ХМА), что позволяет выявлять вариации числа копий участков хромосом (CNVs) с высоким разрешением. Преимущество ХМА заключается в возможности выявлять несбалансированные ХА от 50кб (в зависимости от типа матрицы), а также участки отсутствия гетерозиготности, однородительские дисомии, трипloidию при отсутствии необходимости работать с культурой клеток, что повышает вероятность получения результата и позволяет сократить срок выполнения исследования. Недостатком ХМА является отсутствие возможности выявлять сбалансированные хромосомные аномалии и низкоуровневый мозаицизм. Также сложности в интерпретации результатов могут возникать при выявлении хромосомных аномалий, ранее не описанных как патогенные.

### Материалы и методы

В 1970 году Касперсоном была открыта дифференциальная окраска хромосом (Q окраска) [Caspersson T., 1970]. Эта методика позволила четко идентифицировать все хромосомы и с этого времени цитогенетический анализ стал доступен для пренатальной диагностики. Данный метод позволяет выявлять: анеуплоидии (моносомии и трисомии), полиплоидии, делеции и дупликации участков хромосом, размером более 8 Мб, сбалансированные хромосомные аномалии, а также комплексные хромосомные аномалии. Анализ кариотипа часто используется как единственный метод для выявления ХА плода в цитогенетических лабораториях России, занимающихся пренатальной диагностикой. Результат анализа кариотипа культивируемых амниоцитов, лимфоцитов пуповинной крови или образцов ворсин хориона, может быть получен в течение 10-21 дней. Между тем, обширный спектр структурных аномалий хромосом, ведущих к возникновению микроделеционных и микродупликационных синдромов невозможно идентифицировать методом рутинного цитогенетического анализа, поскольку он позволяет выявлять анеуплоидии, структурные перестройки и делеции/дуплика-

Таблица 2. Диагностическая эффективность ХМА в различных группах плодов.

Ссылка	Когорта отбора/ критерий	Количество плодов	Диагностическая эффективность
Tutman et al.(2009)	ВГР или микросателлитные маркеры, при нормальном карิโอטיפе и FISH на 22q11	106	9
Fass et al.(2010)	Нормальный кариотип, амниония на УЗИ	38	16
Fass et al.(2012)	Аномалии на УЗИ, проба RAD (rapid aneuploidy detection)	118	1.7
Srebnik et al.(2012)	Аномалии на УЗИ (каротики неизвестны)	207	7.7
Reddy et al.(2012)	Мертворожденные	532	2.3
Gaonkaroorby et al.(2013)	Аномалии на УЗИ	104	4.8
Schmid et al.(2013)	Структурные нарушения у плода, нормальный кариотип	67	7.5
Liao et al.(2014)	Структурные мальформации у плода, выкидыши на УЗИ, нормальный кариотип	446	11.4
Charan et al.(2014)	Аномалии у плода	107	9.3
Liao et al.(2014)	Исключенные пороки сердца	99	19.2
Oneda et al.(2014)	Нормальный кариотип, иной признак	463	3.2
Wang et al.(2014)	Выкидыш	268	1.1
Zilka et al.(2014)	Различные признаки	60	1.6
Van Opstal et al.(2014)	Плод без УЗИ аномалий	1330	2
Srebnik et al.	УЗИ аномалии	1033	5.6

ции размером более 8МБ. Низкая разрешающая способность является не единственным ограничением стандартного цитогенетического метода исследования. Для успешного анализа хромосомных препаратов необходимо достаточное число метафазных пластинок с хорошей морфологией. Внедренная в 1980-х, флуоресцентная гибридизация *in situ* и на сегодняшний день сохранила свое значение для анализа CNVs определенных участков генома. Однако ее клиническое применение на сегодняшний день ограничено, что связано с разнообразием и перекрытием фенотипов пациентов с различными CNVs, не позволяющим во многих случаях произвести правильный выбор зондов, а также с трудоемкостью и дороговизной данного метода. Кроме того, метод FISH не подходит для рутинного полногеномного скрининга CNVs, что также ограничивает применение его в клинической практике.

В последние десятилетия активно развивалась технология анализа ДНК, что привело к появлению новых, полногеномных диагностических методов, таких как сравнительная геномная гибридизация (CGH) и ХМА, которые способны выявить генетический дисбаланс меньшего размера. Данные молекулярно-генетические технологии не требуют приготовления хромосомных препаратов, а анализируют геномную ДНК, что позволяет использовать для анализа числа копий участков хромосом у плода практически любой материал (ворсинки хориона, амниоциты, пуповинную кровь).

### Результаты и обсуждение

На сегодняшний день доступно несколько методик для диагностики анеуплоидий, таких как стандартное цитогенетическое исследование, MLPA (Multiplex Langing-Dependent Probe Amplification), КФ-ПЦР (количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция), FISH, с помощью которых возможно быстро получить ответ о количестве и структуре отдельных хромосом или региона, однако они не могут заменить полногеномный анализ во всех случаях, требующих инвазив-

ной пренатальной диагностики [5]. Поскольку стандартное карiotипирование предоставляет информацию о количестве и структуре хромосом, его можно использовать для выявления узкого круга потенциально патогенных хромосомных аномалий, включая анеуплоидии, делеции, дупликации и несбалансированные транслокации, которые имеют размер от 8Мб [6]. Полезным дополнением к классическому карiotипированию является флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH). Флуоресцентные меченые олигонуклеотидные зонды, комплементарные определенной последовательности ДНК, используются для визуализации интересующих хромосомных областей. Локус-специфические или ген-специфические зонды могут использоваться для идентификации известных аномалий, которые связаны с описанными хромосомными синдромами, например, делеции 22q11 при синдроме Ди Джорджи, делеции 7q11.23 при синдроме Вильямса [7,8]. Поскольку FISH должна быть «нацелена» на определенную хромосомную аномалию, это требует, чтобы у врача была неоспоримая клиническая гипотеза, которая коррелирует с фенотипом плода. Диагностическая ценность карiotипирования составляет примерно в 9% в группе плодов, у которых выявлен порок развития и/или аномалии развития [9]. Поскольку в большинстве случаев, при наличии ВГР карiotип плода остается нормальным, это свидетельствует о необходимости дополнительных исследований с более высокой диагностической эффективностью [10].

Появление методов, основанных на сравнительной геномной гибридизации, в частности, хромосомного микроматричного анализа, вначале привело к тому, что CNVs в геноме определялись без учета их клинической значимости, что приводило к ошибкам в интерпретации. Вскоре после этого стали появляться базы данных, в которых содержались наиболее распространенные вариации (например, База данных Геномных Вариантов (DGV)) На сегодняшний день, для классификации вариаций числа копий ДНК рекомендуется использовать следующие категории: патогенные, непатогенные и вариации числа копий ДНК

Таблица 3. Сравнительная таблица методов диагностики генетической патологии

Вид анализа	Анализ выявляет	Достоинства	Недостатки
Анализ кариотипа	Анеуплоидии, полиплоидии, делеции и дупликации более 8 Мб, сбалансированные и комплексные хромосомные аномалии	Способен выявлять сбалансированные перестройки	Низкое разрешение (не выявляет перестройки менее 8 Мб) Субъективный Длительный
КФ-ПЦР	Анеуплоидии, частичные делеции	Быстрый. Возможно анализировать десятки образцов в день	Не выявляет гетерозиготный мозаицизм Нормальный результат не исключает необходимости обследования другими методами
FISH	Анеуплоидии, делеции/дупликации, нехромосомный мозаицизм	Способен подтверждать носительство сбалансированных хромосомных аномалий	Возможно исследование только заранее определенной области генома Требуется клиническая предссылка
ХМА	Анеуплоидии, делеции/дупликации от 1 кб, хромосомные аномалии	Полногеномный, высокое разрешение, объективный, точный, быстрый	Не определяет точечные мутации, сбалансированные хромосомные аномалии. Интерпретация большого объема данных требует подготовки специалистов
NGS	Анеуплоидии, делеции и дупликации (размер варьирует от количества секвенируемых генов) при условии наличия в лаборатории соответствующей системы для биоинформатического анализа	Возможность проводить поиск CNVs одновременно с поиском хромосомных мутаций	Не определяет участки отсутствия генов. Все методики требуют подтверждения результатов методом. Не является исключением. Высокая цена

с неизвестной клинической значимостью. Рекомендации по обработке и интерпретации данных хромосомного микроматричного анализа уже издавались ранее, но были недавно актуализированы американским Колледжем Медицинской Генетики [11]

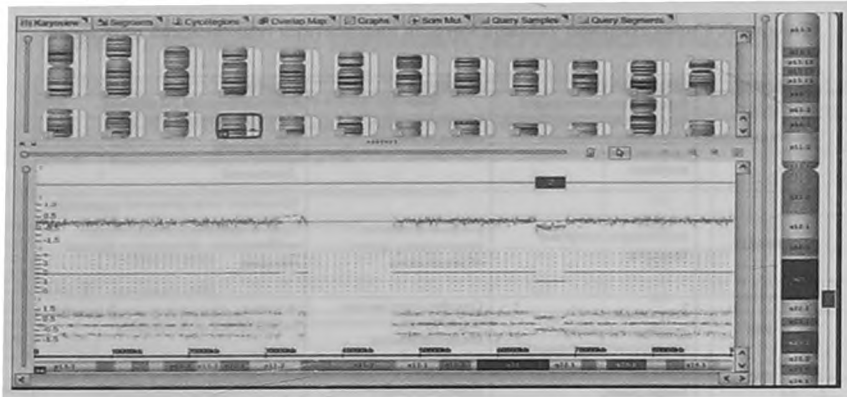
Опубликованы несколько широкомасштабных исследований, в которых оценивается частота выявления CNVs у плодов с аномалиями развития. В исследовании, включающем 1033 плодов с аномалиями развития выявленных при УЗИ, нормальным кариотипом, в результате ХМА сообщили о патогенных CNVs в 5,5% случаев, [12,13,14] Клиническая эффективность ХМА с SNP анализом у плодов с ВПС была лучше всего описана в 13 публикациях, которые включали метанализ 1131 случаев. Клинически значимые CNVs (исключая анеуплоидии и делецию 22q11.2) составили 3,4% при изолированных ВПС и 9,3% при ВПС в сочетании с иным пороком развития. При включении делеции 22q11.2 общая выявляемость составила 12%(75%) Полученные результаты говорят о том, что ХМА с анализом SNP должен использоваться для пренатальной диагностики плодов с ВПР [15]. [Таблица 2]

Секвенирование нового поколения (NGS) – метод, который только начинает использоваться в пренатальной диагностике, первоначально использовавшийся для идентификации однонуклеотидных замен во многих генах за одно исследование.

Первый клинический отчет о секвенировании экзома был сделан в 2010 году и содержал информацию об идентификации мутаций в гене DNODH в качестве причины синдрома Миллера [16]. За несколько лет секвенирование экзома показало очень хорошие результаты в качестве инструмента для диагностики моногенных синдромов. Было идентифицировано по меньшей мере сто генов, которые содержат мутации, вызывающие синдромы с менделевским наследованием [17]. На данный момент секвенирование экзома все чаще используется в клинической практике в качестве диагностического теста для пациентов с редкими заболеваниями. Диагностическая ценность метода NGS составляет около 25% [18,19]

В недавнем исследовании было продемонстрировано, что применение секвенирования экзома увеличивает частоту выявления генетической патологии (моногенных синдромов, микроделений/микродупликаций) у плодов со структурными аномалиями по сравнению с кариотипированием и ХМА (в качестве единственного теста). Исследование проводилось в сотрудничестве с Бирмингемским университетом (Birmingham, UK) и Институтом Wellcome Trust Sanger (Cambridge, UK), и это крупнейшая опубликованная выборка плодов со структурными аномалиями, которой было проведено секвенирование нового поколения. В исследование вошли 30 плодов с врожденными пороками развития, различной локализацией и нормальным кариотипом. Диагностическая ценность этого исследования составляла 10%, что подчеркивает значимость экзома секвенирования и увеличивая частоту обнаружения пренатальных генетических аномалий по сравнению с кариотипированием и ХМА (в качестве единственного теста) [20, 21,22,23]

Рутинные методы, применяемые для диагностики генетической патологии у плодов с аномалиями развития и/или экографическими маркерами хромосомной патологии, такие как стандартный анализ кариотипа, FISH или КФ-ПЦР, не позволяют провести полногеномный анализ с высоким разрешением (менее 8Mb) Таблица 3. Проблема молекулярной диагностики хромосомных аномалий, включая микроделеционные и микродупликационные синдромы у плодов с врожденными пороками развития, может быть решена с помощью высокотехнологичного метода, использующего высокую производительность и чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР), точность и специфичность, обеспечиваемые гибридизацией с SNP-олигонуклеотидными микроматрицами высокой плотности. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о широкой распространенности хромосомных аномалий, среди которых преобладают субмикроскопические перестройки, у пациентов с врожденными пороками развития и умственной отсталостью [24]. Таким образом, на сегодняшний день накоплен большой



массив данных, подтверждающих эффективность применения SNP-микроматриц. Это отражено в рекомендациях ряда сообществ по применению данного метода в качестве теста первой линии в пренатальной диагностике [22] представляется вероятным, что секвенирование следующего поколения, в будущем, способно заменить как цитогенетические, так и молекулярно-цитогенетические методы пренатальной генетической диагностики. Однако для этого должен быть решен ряд вопросов, включая разработку рекомендаций по интерпретации результатов данного исследования.

**Клинический пример**

Пациентка Д., 26 лет, обратилась в МГК с целью определения прогноза для плода.

Анамнез: I естественная беременность сроком 21-22 недели. В 11-12 недель пройден I комбинированный скрининг, получены следующие данные:

УЗ обследование: КТР- 48мм, ТВП-1,3мм, НК 3,5мм

Биохимический скрининг: ХГЧ- 0,43мом; РАРР-а- 0,18мом – риск tr1,18,13- низкий

Далее в 18-19 не пройден II комбинированный скрининг 18-19 недель:

УЗ обследование: СЗРП, «Клубничкообразная форма головы», особенности строения половых органов Гипоспадия? Эписпадия?

Биохимический скрининг: АФП-1.01мом; ХГЧ- 0.89мом; свЭстриол-0,61мом- риск tr1,18,13- низкий.

Учитывая выявленные особенности в развитии плода, рекомендована инвазивная пренатальная диагностика. Выполнен диагностический амниоцентез с хромосомным микроматричным анализом.

Получено заключение: Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016):

46,XY [hg19] 16q21q22.1(64816063\_68626571)x1

Пол плода: мужской

1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 16 хромосомы с позиции 64816063 до позиции 68626571, захватывающая регионы 16q21-q22.1.

Размер: 38110508 п.н.

Гены, расположенные в районе дисбаланса: CDH11, CDH5, BEAN1, TK2, CKLF, SMTM1, SMTM2, SMTM3, SMTM4, DYNCL1L2, NAE1, CA7, PDP2, CDH16, RRAD, FAM96B, CES2, CES3, CBFV, TRADD, FBXL8, HSF4, NOL3, EXOC3L1,

E2F4, ELMO3, MIR328, FHOD1, SLC9A5, PLEKHG4, TPPP3, HSD11B2, ATP6V0D1, AGRP, CTCF, CARMIL2, ACD, PARD6A, RANBP10, TSNAXIP1, CENPT, THAP11, NUTF2, EDC4, PSKH1, CTRL, PSMB10, LCAT, SLC12A4, DPEP3, DPEP2, DDX28, DUS2, NFATC3, ESRP2, PLA2G15, SLC7A6, PRMT7, SMPD3, ZFP90

Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Синдром делеции 16q22 (OMIM: 614541) Делеция в границах обнаруженного региона описана у ребенка с тяжелой задержкой психомоторного развития, расщелиной неба и лицевыми дизморфиями (Tsoutsou E. et al. Array-CGH revealed one of the smallest 16q21q22.1 microdeletions in a female patient with psychomotor retardation. Eur. J. of paediatric neurology 17 (2013) 316-320) В базе данных ISCA делеции региона 16q21-22.1 определены как патогенные у пациентов с задержкой внутриутробного развития, задержкой психоречевого развития, нарушениями поведения, расщелиной неба, лицевыми дизморфиями. В других участках генома патогенных микроделетий и микродупликаций размером более 800 000 п.н. не обнаружено.

2. Участки потери гетерозиготности содержащие гены, связанные с феноменом импринтинга – отсутствуют.

3. Протяженные участки потери гетерозиготности (>3 000 000 п.н.) – 0.14 % (общепопуляционный уровень).

**Заключение**

Размер делеции не позволял выявить ее при стандартном анализе кариотипа. Полученная при ХМА информация может использоваться для МГК, в т.ч. для планирования следующей беременности.■

*Киевская Ю.К., Канивец И.В., Шилова Н.В., Коростелев С.А., Пьянков Д.В., Кудрявцева Е.В., ООО «Генанед», г. Москва. ФГБОУ ДПО Российская академия непрерывного профессионального образования. ФГБНУ Медико-генетический научный центр, г. Москва. ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Уральский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, г. Екатеринбург*

## Литература:

- 1) 1) Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю «Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения РФ»
- 2) 2) Kalter H., Warkany J. *Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention.* *N Engl J Med* 308:424-31. 1983.
- 3) 3) 2015;35, Supplement S1. 22. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. *Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome).* *Medicine (Baltimore)* 2011;90:1-18]
- 4) 4) *The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature [Jonathan L A Callaway,1,\* Lisa G Shaffer,3 Lyn S Chitty,4,5,6 Jill A Rosenfeld,7 and John A Crolla]*
- 5) 5) Leung WC, Lao TT. *Rapid aneuploidy testing, traditional karyotyping, or both? The Lancet.* 2005;366(9480):97-98
- 6) 6) Shaffer L.G., Bejjani B.A. *A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays.* *Hum. Reprod. Update.* 2004;10:221-226. doi: 10.1093/humupd/dmh022
- 7) 7) Driscoll D.A., Salvini J., Sellinger B., Budarf M.L., McDonald-McGinn D.M., Zackai E.H., Emanuel B.S. *Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: Implications for genetic counselling and prenatal diagnosis.* *J. Med. Genet.* 1993;30:813-817. doi: 10.1136/jmg.30.10.813.
- 8) 8) Nickerson E., Greenberg F., Keating M.T., McCaskill C., Shaffer L.G. *Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome.* *Am. J. Hum. Genet.* 1995;56:1156-1161
- 9) 9) Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., Ballif B.C., Eng C.M., Zachary J.M., Melissa Savage M.S., Lawrence D., Platt M.D., Daniel Saltzman M.D., et al. *Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis.* *N. Engl. J. Med.* 2012;367:2175-2184. doi: 10.1056/NEJMoa1203382
- 10) 10) Lichtenbelt KD, Knoers NV, Schuring-Blom GH. *From karyotyping to array-CGH in prenatal diagnosis.* *Cytogenetics and Genome Research.* 2011;135(3-4):241-250.
- 11) 11) Kearney et al., 2011. *American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants.*
- 12) 12) Srebniak MI, Diderich KE, Joosten M, Govaerts LC, Knijnenburg J, de Vries FA, et al. *Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs.* *Eur J Hum Genet* 2016;24:645-5112)
- 13) 13) Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, Rosenfeld JA, Crolla JA. *The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature.* *Prenat Diagn* 2013;33:1119-23; 27.
- 14) 14) Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. *Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41: 610-20
- 15) 15) Can Liao et al. *Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array: Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis.* *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 45, 27-35 (2015)]
- 16) 16) Ng S.B., Buckingham K.J., Lee C., Bigham A.W., Tabor H.K., Dent K.M., Huff C.D., Shannon P.T., Jabs E.W., Nickerson D.A., et al. *Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder.* *Nat. Genet.* 2010;42:30-35. doi: 10.1038/ng.499
- 17) 17) Wang Z., Liu X., Yang B.Z., Gelernter J. *The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases.* *Front. Genet.* 2013;4 doi: 10.3389/fgene.2013.00160.
- 18) 18) Yang Y., Muzny D.M., Reid J.G., Bainbridge M.N., Willis A., Ward P.A., Braxton A., Beuten J., Xia F., Niu Z., et al. *Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders.* *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1502-1511
- 19) 19) Gahl W.A., Markello T.C., Toro C., Fajardo K.F., Sincan M., Gill F., Carlson-Donohoe H., Gropman A., Pierson T.M., Golas G., et al. *The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: Insights into rare diseases.* *Genet. Med.* 2012;14:51-59. doi: 10.1038/gim.0b013e318232a005.
- 20) 20) Carss K.J., Hillman S.C., Parthiban V., McMullan D.J., Maher E.R., Kilby M.D., Hurler M.E. *Exome sequencing improves genetic diagnosis of structural fetal abnormalities revealed by ultrasound.* *Hum. Mol. Genet.* 2014;23 doi: 10.1093/hmg/ddu038
- 21) 21) Hillman S.C., McMullan D.J., Hall G., Togneri F.S., James N., Maher E.J., Meller C.H., Williams D., Wapner R.J., Maher E.R., et al. *Use of prenatal chromosomal microarray: Prospective cohort study and systematic review and meta-analysis.* *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;41:610-620
- 22) 22) Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., Ballif B.C., Eng C.M., Zachary J.M., Melissa Savage M.S., Lawrence D., Platt M.D., Daniel Saltzman M.D., et al. *Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis.* *N. Engl. J. Med.* 2012;367:2175-2184. doi: 10.1056/NEJMoa1203382.
- 23) 23) Valduga M., Philippe C., Bach Segura P, Thiebaugeorges O., Miton A., Beri M., Bonnet C., Nemos C., Foliquet B., Jonveaux P. *A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations.* *Prenat. Diagn.* 2010;30:333-341
- 24) 24) Cooper GM et al. *A copy number variation morbidity map of developmental delay.*