

Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом

М.А. Омаров¹, А.Р. Мулюков², И.А. Бурмистров², Э.И. Ахмадишин², М.С. Лаптева³,
А.Н. Низамутдинова², К.З. Нуриева², Р.А. Ягудина², М.Р. Курбанадамов²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

² Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минздрава России
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (sSMC) представляют собой структурно-аномальные хромосомы, которые нельзя однозначно идентифицировать или охарактеризовать с помощью традиционного кариотипирования. Они могут существовать в различных формах, включая кольцевые, центрические фрагменты и другие структурные аномалии, часто обнаруживаемые во время пренатальной диагностики. sSMC встречаются приблизительно в 0,075 % неотобранных пренатальных случаев и могут быть связаны с широким спектром фенотипических проявлений, от нормального развития до серьезных конгенитальных аномалий развития и синдромов. Понимание и интерпретация их клинического значения остаются сложными задачами в генетическом консультировании из-за высокой гетерогенности и потенциального влияния sSMC на фенотип плода. Прогресс в области молекулярной цитогенетики, включая такие методы, как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), а также сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH) и секвенирование нового поколения (NGS) значительно улучшили возможности точной характеристики sSMC. Данные методы позволяют определять их происхождение, размер и генетическое содержание, что критически важно для оценки рисков и принятия решений во время беременности. Таким образом, современные методы молекулярной цитогенетики играют ключевую роль в идентификации и характеристике sSMC, что обеспечивает более точное генетическое консультирование и помогает принимать обоснованные решения в отношении беременности. Однако, несмотря на технологический прогресс, sSMC продолжают представлять собой вызов для пренатальной диагностики из-за их сложности и потенциального влияния на развитие плода. В данной статье представлен общий обзор sSMC и их роли в пренатальной диагностике, а также рассмотрены клиническое значение и потенциальное влияние sSMC на исход беременности.

Ключевые слова: малые сверхчисленные маркерные хромосомы, генетические аномалии, пренатальная генетическая диагностика, генетическое консультирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, сравнительная геномная гибридизация на микрочипах, секвенирование нового поколения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мулюков А.Р., e-mail: mulykov.165@mail.ru

Для цитирования: Омаров М.А., Мулюков А.Р., Бурмистров И.А., Ахмадишин Э.И., Лаптева М.С., Низамутдинова А.Н., Нуриева К.З., Ягудина Р.А., Курбанадамов М.Р. Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):46–52. doi:10.18699/SSMJ20240505

Recent achievements in prenatal genetic diagnosis of small supernumerary marker chromosomes

M.A. Omarov¹, A.R. Mulyukov², I.A. Burmistrov², E.I. Akhmadishin², M.S. Lapteva³,
A.N. Nizamutdinova², K.Z. Nurieva², R.A. Iagudina², M.R. Kurbanadamov²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo st., 6-8

² Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia
450077, Ufa, Lenina st., 3

³ S.M. Kirov Military Medical Academy of Minzdrav of Russia
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6

Abstract

Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) are structurally abnormal chromosomes that cannot be clearly identified or characterized by traditional karyotyping. They can appear in a variety of forms, including rings, centric fragments, and other structural abnormalities, and are often detected during prenatal diagnosis. sSMCs occur in approximately 0.075 % of unselected prenatal cases and can be associated with a wide range of phenotypic presentations, from normal development to severe congenital malformations and syndromes. Understanding and interpreting the clinical significance of sSMCs remains challenging in genetic counseling due to their high heterogeneity and potential impact on fetal phenotype. Advances in the field of molecular cytogenetics, including techniques such as fluorescence in situ hybridization (FISH), as well as microarray comparative genomic hybridization (aCGH) and next-generation sequencing (NGS), have significantly improved the ability to accurately characterize sSMCs. These methods can determine their origin, size and genetic content, which is critical for risk assessment and decision-making during pregnancy. Thus, modern molecular cytogenetics techniques play a key role in the identification and characterization of sSMC, allowing for more accurate genetic counseling and helping to make informed pregnancy decisions. However, despite technological advances, sSMCs continue to pose a challenge for prenatal diagnosis due to their complexity and potential impact on fetal development. In this article, we aim to provide a general overview of sSMCs and of their impact on prenatal diagnosis, as well as consider the clinical significance and potential impact of sSMCs on pregnancy outcome.

Key words: small supernumerary marker chromosomes, genetic abnormalities, prenatal genetic diagnosis, genetic counseling, fluorescent in situ hybridization, comparative genomic hybridization on microarrays, next generation sequencing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Mulyukov A.R., e-mail: mulyukov.165@mail.ru

Citation: Omarov M.A., Mulyukov A.R., Burmistrov I.A., Akhmadishin E.I., Lapteva M.S., Nizamutdinova A.N., Nurieva K.Z., Iagudina R.A., Kurbanadamov M.R. Recent achievements in prenatal genetic diagnosis of small supernumerary marker chromosomes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):46–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240505

Введение

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (sSMC) являются уникальным классом хромосомных аберраций. Они определяются как дополнительные хромосомы, которые в размерах не превышают или равны метафазной 20-й хромосоме человека. Данная характеристика делает sSMC особенно трудно узнаваемыми при использовании стандартных методов кариотипирования, таких как G-бэндинг, поскольку они часто лишены уникальных бэндинг-паттернов, характерных для больших хромосом [1, 2].

В данной статье представлен обзор sSMC и их роли в пренатальной диагностике, а также рассматривается клиническое значение и потенциальное влияние sSMC на исход беременности. Поиск материалов для составления данного обзора осуществлен по данным отечественной и зарубежной литературы в поисковых системах PubMed, РИНЦ, Cyberleninka. Выполнен анализ

научных работ по теме исследования «Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом» за период с 2015 до 2024 г. Отбор литературы проводился с использованием поисковых ключевых слов: «малые сверхчисленные маркерные хромосомы», «генетические аномалии», «пренатальная генетическая диагностика», «генетическое консультирование», «флуоресцентная гибридизация *in situ*», «сравнительная геномная гибридизация на микрочипах» и «секвенирование нового поколения». Материал собран из списков литературы обзорных статей, окончательный список источников сформирован по релевантности проанализированного материала. Поскольку данная работа представляет собой повествовательный обзор, не метаанализ, мы признаем, что существует вероятность определенной предвзятости в темах, выбранных для данной работы здесь и в статьях, выбранных для включения в исследование.

sSMC могут быть классифицированы по нескольким критериям, включая их морфологию, происхождение и содержание генетического материала. Так, морфологически sSMC выделяют кольцевые sSMC, имеющие кольцевую структуру без видимых теломер, что часто приводит к стабильности в клеточных популяциях; центрические sSMC, содержащие очевидную центромеру и напоминающие миниатюрную версию стандартной хромосомы; и нецентрические sSMC, не имеющие четко выраженной центромеры, представляющие собой более сложные структуры [1, 2]. sSMC могут происходить из любой из хромосом человеческого кариотипа и классифицируются на основе хромосомы-предка, от которой они были образованы. Данная характеристика может быть установлена с помощью специализированных молекулярно-цитогенетических техник, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или анализ сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH). По характеру генетического материала sSMC могут содержать как эухроматиновые, так и гетерохроматиновые регионы. Эухроматиновые sSMC могут нести гены, что делает их клинически значимыми, в то время как гетерохроматиновые sSMC часто считаются генетически инертными [2].

Механизмы формирования sSMC

Механизмы формирования sSMC сложны и многообразны, что отражает разнообразие возможных структурных перестроек и аномалий в геноме. Рассмотрим наиболее распространенные из них. В процессе мейоза и митоза хромосомы должны равномерно разделяться между дочерними клетками, однако иногда этот процесс нарушается, что может привести к формированию дополнительных хромосомных структур. Данные нарушения могут возникать из-за неправильной работы веретена деления, аномалий центромеры или других дефектов клеточного деления [3, 4]. Хромосомные транслокации – это процесс, при котором сегмент одной хромосомы переносится на другую хромосому. Если такой сегмент оказывается изолированным от основных хромосом и формирует отдельную структуру, он может стать sSMC. Транслокации могут быть реципрокными (с обменом сегментами между хромосомами) или робертсоновскими (сцепление двух ацентрических хромосом) [5]. Инверсия представляет собой изменение ориентации внутри хромосомы ее сегмента. Если такие инверсии или другие структурные перестройки (делеции, дупликации) приводят к образованию изолированных хромосомных фрагментов, эти фрагменты могут стать основой для sSMC [6].

Хромоторипсис – относительно недавно описанный феномен, при котором хромосома подвергается множественным разрывам в одном или нескольких участках, а затем эти фрагменты случайным образом реассоциируются. Данный процесс может привести к сложным перестройкам, включая формирование sSMC, которые содержат генетический материал из различных хромосомных регионов. Хромоторипсис может быть вызван различными факторами, включая радиационное облучение, химическое воздействие или другие виды клеточного стресса [7, 8]. В некоторых случаях формирование sSMC может быть обусловлено не только структурными перестройками, но и генетическими или эпигенетическими изменениями, влияющими на стабильность и функцию хромосом, которые могут способствовать увеличению вероятности образования sSMC [2, 5]. sSMC могут происходить из любой хромосомы генома человека, но чаще всего они связаны с определенными хромосомами, такими как 15-я, 22-я, X и Y [5]. Идентификация происхождения sSMC критически важна для понимания их потенциального влияния на фенотип и для разработки стратегий генетического консультирования. Механизмы формирования и происхождения sSMC представляют собой сложную сеть генетических и цитогенетических событий, которые могут привести к широкому спектру фенотипических проявлений. Понимание этих механизмов имеет важное значение для генетической диагностики и консультирования.

Методы обнаружения sSMC

Кариотипирование – это традиционный метод цитогенетического анализа, который позволяет визуализировать хромосомы с помощью специального окрашивания. Данный метод может выявить наличие sSMC в кариотипе, но его разрешающая способность ограничена, и он может не обнаружить мелкие sSMC или не определить их точное происхождение [9]. FISH – молекулярно-цитогенетический метод, который использует флуоресцентные зонды, комплементарные определенным участкам хромосом, он позволяет точно локализовать sSMC и определить их происхождение. FISH особенно полезен для идентификации sSMC, происходящих из специфических хромосомных регионов, и может быть использован для анализа метафазных и интерфазных клеток [10, 11]. Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH) позволяет анализировать число копий всего генома и выявлять геномные приобретения или потери, включая sSMC. Метод обеспечивает высокую разрешающую способность и позволяет идентифицировать

мелкие геномные вариации, однако не может обнаружить балансированные хромосомные перестройки, такие как инверсии или транслокации, которые не влияют на число копий [11]. Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой современный подход к геномному анализу, который позволяет проводить последовательное секвенирование больших участков ДНК с высокой пропускной способностью. NGS может использоваться для более глубокого анализа sSMC, включая определение их точной структуры и содержания. Тем не менее высокая стоимость и сложность анализа данных могут ограничивать широкое применение NGS для обнаружения sSMC в клинической практике [9].

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения. Кариотипирование является основным и широкодоступным методом, но его разрешающая способность ограничена. FISH предлагает высокую специфичность и разрешающую способность для определенных хромосомных регионов, но требует предварительной информации о потенциальном происхождении sSMC. aCGH позволяет провести обзор всего генома на наличие изменений числа копий, но не может обнаружить балансированные перестройки. NGS обеспечивает наибольшую детализацию и глубину анализа, но связан с высокими затратами и сложностью интерпретации данных [10, 11]. В итоге выбор метода обнаружения sSMC зависит от конкретных клинических целей, наличия доступных ресурсов и необходимой степени детализации анализа. В идеале комплексный подход, сочетающий несколько методов, может обеспечить наиболее полное понимание природы и клинического значения sSMC [1, 9–11].

Влияние sSMC на развитие плода

sSMC могут по-разному влиять на развитие плода в зависимости от их происхождения, структуры и генетического содержания: будучи фенотипически нейтральными, не оказывая заметного эффекта или, в других случаях, ассоциироваться с формированием ряда аномалий, включая задержку развития, интеллектуальные нарушения, врожденные пороки развития и другие клинические проявления [9, 12]. Риски для здоровья, связанные с наличием sSMC, варьируют и могут включать широкий ряд заболеваний, включая неврологические нарушения, такие как задержка психомоторного и умственного развития, физические аномалии – в строении лица, конечностей и др., а также аутосомные и генетические синдромы, как, например, синдром кошачьего глаза, ассоциированный с sSMC, произошедшими от 22-й хромосомы. Данная аномалия

развития характеризуется колобомой радужки, анальными аномалиями, ушными деформациями и в некоторых случаях умственной отсталостью [13]. Синдром Эммануэля, обычно связанный с sSMC, возникающими в результате сложной перестройки между 11-й и 22-й хромосомами, характеризуется умственной отсталостью, микроцефалией, врожденными сердечными пороками и другими аномалиями [14]. Синдром Паллистера – Килиана (синдром спектра мозаицизма, связанный с присутствием дополнительной изохромосомы 12p (i(12p)) в качестве sSMC в некоторых клетках) характеризуется гипотонией, эпикантусом, широкими ушными раковинами, а также задержкой роста и развития [15].

Нахождение sSMC в кариотипе требует тщательной оценки и часто комплексного подхода к диагностике, включая молекулярно-цитогенетические методы для определения их происхождения, структуры и генетического содержания. Только так можно точно предсказать потенциальное клиническое значение sSMC и разработать соответствующую стратегию лечения и генетического консультирования. Пренатальная диагностика sSMC играет ключевую роль в планировании беременности и управлении рисками для будущего ребенка, обнаружение sSMC на ранних сроках беременности позволяет оценить возможность наличия генетических аномалий и синдромов. Такая информация критически важна для принятия информированных решений о беременности, включая возможность ее прерывания в случаях, когда выявленные sSMC связаны с серьезными и несовместимыми с жизнью состояниями [9, 11]. Пренатальная диагностика sSMC включает в себя различные методы, такие как амниоцентез, хорионическая биопсия и неинвазивные пренатальные тесты, которые позволяют определить наличие sSMC и оценить их структуру и происхождение. Данные методы дополняются обсуждаемыми ранее молекулярно-цитогенетическими анализами, такими как FISH, aCGH и NGS, для детальной идентификации sSMC [1, 10, 11, 16].

Проблемы и перспективы в исследовании sSMC

Разумеется, исследования подобного перспективного направления пренатальной диагностики генетических аномалий не могли не столкнуться с рядом ограничений и проблем, одной из которых является трудность точной идентификации и характеристики sSMC с использованием традиционных цитогенетических методов, таких как G-бэндинг. sSMC могут быть очень маленькими и содержать генетический материал от различных

хромосом, что затрудняет их идентификацию и анализ [5, 7]. Важной проблемой диагностики и ведения клинических случаев sSMC является определение их клинического значения. Эта задача осложнена несколькими факторами, такими как вариабельность фенотипа, выражающаяся в широком спектре проявления sSMC в клинических синдромах, от полного отсутствия симптомов до серьезных генетических расстройств и физических аномалий. Например, одна и та же sSMC может приводить к различным исходам у разных людей в зависимости от таких факторов, как ее размер, наличие или отсутствие важных генов, уровень мозаицизма и др. [7].

Другой проблемой является сложность корреляции генотипа и фенотипа. Многие sSMC содержат генетический материал, который не может быть полностью идентифицирован с помощью доступных методов диагностики. Данное явление создает сложности при попытках установить прямую связь между конкретной sSMC (генотипом) и проявляемыми симптомами (фенотипом). Даже при наличии точной информации о генетическом составе sSMC предсказать клинический исход может быть непросто из-за сложного взаимодействия генетических и окружающих факторов [10, 11]. Во многих случаях sSMC присутствует не во всех клетках организма, а только в некоторых из них, что дополнительно усложняет определение клинического значения. Помимо прочего, уровень мозаицизма может значительно варьировать, что влияет на степень проявления фенотипических признаков. Также следует упомянуть неопределенность и новизну прогнозирования врожденных аномалий путем определения sSMC. Некоторые sSMC могут содержать уникальные комбинации генетического материала, которые ранее не описывались в литературе. В этих случаях клиницисты сталкиваются с неопределенностью при попытках оценить потенциальные риски и исходы для пациента [1, 17, 18].

Направления будущих исследований и инновации в области sSMC

С развитием генетики внимание ученых все больше сосредотачивается на создании новых технологий секвенирования и геномного анализа, которые позволят с высокой точностью идентифицировать и характеризовать sSMC. Эти технологии могут значительно улучшить наше понимание структуры, происхождения и генетического содержания sSMC, что критически важно для определения их клинического значения. Примером таких инноваций является одно-клеточное секвенирование, которое позволяет анализировать генетический материал на уровне

отдельных клеток, что особенно важно для понимания мозаицизма при sSMC [2, 18]. Проведение масштабных мультицентровых исследований с целью сбора и анализа данных о sSMC значительно улучшит наше понимание взаимосвязи между конкретными sSMC и клиническими проявлениями. Совместное использование данных из различных источников и регионов поможет создать глобальные базы данных, которые будут способствовать более точному генетическому консультированию и управлению беременностью при обнаружении sSMC [19].

Применение алгоритмов искусственного интеллекта и машинного обучения в анализе больших объемов геномных данных может проложить путь к новым открытиям в исследовании sSMC, позволит выявить скрытые паттерны и связи между различными sSMC и фенотипическими характеристиками, предсказывать клинические исходы с более высокой точностью [20]. Разработка и усовершенствование неинвазивных методов пренатальной диагностики sSMC, таких как анализ свободной плодной ДНК в крови матери, открывает новые возможности для раннего выявления sSMC без риска для плода и матери. Эти методы могут предоставить ценную информацию о наличии sSMC еще до рождения ребенка, что важно для планирования дальнейшего ведения беременности и подготовки к рождению ребенка с потенциальными генетическими особенностями [21].

Заключение

В заключение мы хотим подчеркнуть важность исследований sSMC для современной генетической диагностики и консультирования. Несмотря на то что в некоторых случаях sSMC могут быть клинически нейтральными, их присутствие также может быть связано с формированием различных аномалий развития и заболеваний. Точная идентификация и характеристика sSMC с использованием современных молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH, aCGH и NGS, позволяют улучшить генетическое консультирование и ведение беременности при обнаружении sSMC. Развитие новых технологий и методов, включая неинвазивные методы пренатальной диагностики и применение искусственного интеллекта для анализа геномных данных, открывает перспективы для более эффективного выявления и понимания sSMC. Масштабные мультицентровые исследования и создание глобальных баз данных по sSMC способствуют пониманию взаимосвязи между генотипом и фенотипом, что важно для точного прогнозирования клинических

исходов и эффективного генетического консультирования. В то время как существующие исследования уже предоставляют значительный объем знаний о sSMC, продолжающиеся и будущие исследования будут способствовать более глубокому пониманию их роли в развитии генетических заболеваний, а также разработке новых стратегий для улучшения пренатальной диагностики и консультирования. Таким образом, постоянный прогресс в исследованиях sSMC обещает улучшение здравоохранения и благополучия будущих поколений.

Список литературы / References

1. Lebedev I.N., Karamysheva T.V., Elisenko E.A., Makunin A.I., Zhigalina D.I., Lopatkina M.E., Drozdov G.V., Cheremnykh A.D., Torkhova N.B., Seitova G.N., ... Rubtsov N.B. Prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosome 10 by array-based comparative genomic hybridization and microdissected chromosome sequencing. *Biomedicine*. 2021;9(8):1030. doi: 10.3390/biomedicine9081030
2. Liehr T., Liehr L.B. An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC). *Науч. результаты биомед. исслед.* 2019;5(2):4–6. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1
3. Liehr T., Liehr L.B. An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*. 2019;5(2):4–6. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1
3. Klaasen S.J., Kops G.J.P.L. Chromosome inequality: causes and consequences of non-random segregation errors in mitosis and meiosis. *Cells*. 2022;11(22):3564. doi: 10.3390/cells11223564
4. Kurtas N.E., Xumerle L., Leonardelli L., Delle-donne M., Brusco A., Chrzanowska K., Schinzel A., Larizza D., Gueneri S., Natacci F., ... Zuffardi O. Small supernumerary marker chromosomes: A legacy of trisomy rescue? *Hum. Mutat.* 2019;40(2):193–200. doi: 10.1002/humu.23683
5. Huang M.H., Lee C., Chang J.S., Wang H.C., Lai H.L., Chang C.C., Chen T.W., Li Y.F., Lin T.T., Yang C.Y., Ho S.P. Retrospectively investigating the 12-year experience of prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosomes through array comparative genomic hybridization. *Taiwan. J. Obstet Gynecol.* 2019;58(1):139–144. doi: 10.1016/j.tjog.2018.11.026
6. Li W., Fang R., Shen X., Yao J., Xue J., Shen G. Prenatal diagnosis of three fetuses with small supernumerary marker chromosomes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2020;37(12):1344–1348. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20190919-00481
7. Liehr T. Chromothripsis detectable in small supernumerary marker chromosomes (sSMC) using fluorescence *in situ* hybridization (FISH). *Methods Mol. Biol.* 2018;1769:79–84. doi: 10.1007/978-1-4939-7780-2_6
8. Zhang C.Z., Spektor A., Cornils H., Francis J.M., Jackson E.K., Liu S., Meyerson M., Pellman D. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature*. 2015;522(7555):179–184. doi: 10.1038/nature14493
9. Sun M.L., Zhang H.G., Liu X.Y., Yue F.G., Jiang Y.T., Li S.B., Liu R.Z. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome (sSMC) inherited from her mosaic sSMC(15) mother and a literature review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2020;59(6):963–967. doi: 10.1016/j.tjog.2020.09.030
10. Zhang J., Jiang Y., Cai M., Ge Y., Zhou Y., Wang W. Prenatal diagnosis of a fetus with two small supernumerary marker chromosomes. 2019;36(12):1222–1225. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.12.018
11. Chen C.P., Ko T.M., Chen C.Y., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Wu F.T., Pan C.W., Wang W. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 3. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2019;58(6):864–868. doi: 10.1016/j.tjog.2019.09.023
12. Mohammadi R., Taheri R., Shahriyari F., Feiz F., Mohammadi Z., Shirian S., Raoofian R., Malekpour A., Pazhoomand R. Prenatal diagnosis of de novo small supernumerary marker chromosome 4q (4q11-q12): A case report. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021;19(5):477–482. doi: 10.18502/ijrm.v19i5.9258
13. Jedraszak G., Jobic F., Receveur A., Bilan F., Gilbert-Dussardier B., Tiffany B., Missirian C., Willemms M., Odent S., Lucas J., ... Morin G. Cat eye syndrome: Clinical, cytogenetics and familial findings in a large cohort of 43 patients highlighting the importance of congenital heart disease and inherited cases. *Am. J. Med. Genet. A*. 2024;194(4):e63476. doi: 10.1002/ajmg.a.63476
14. Оленникова Р.В., Рытенкова О.И., Волков А.Н. Случай синдрома сверхчисленной деривативной хромосомы 22 у ребенка. *Фундам. и клин. мед.* 2023;8(2):141–146. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146
15. Оленникова Р.В., Рытенкова О.И., Волков А.Н. A case of supernumerary derivative chromosome 22 syndrome in a child. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(2):141–146. [In Russian]. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146
15. Toydemir R.M., Panza E., Longhurst M.C., South S.T., Rope A.F. Seizures and cardiomyopathy in a patient with Pallister–Killian syndrome due to hexasomy 12p mosaicism. *Mol. Syndromol.* 2020;11(3):125–129. doi: 10.1159/000507598
16. Tidrenczel Z., Tardy E.P., Pikó H., Sarkadi E., Böjtös I., Demeter J., Simon J., Kósa J.P., Beke A. Pre-

natal diagnosis of 4q terminal deletion and review of the literature. *Cytogenet. Genome Res.* 2019;158(2):63–73. doi: 10.1159/000500735

17. Karamysheva T.V., Gayner T.A., Zakirova E.G. Rubtsov N.B. New sight on assessment of clinical value of human supernumerary marker chromosomes. *Russ. J. Genet.* 2020;56:530–539. doi: 10.1134/S1022795420040031

18. Li T., Sang H., Chu G., Zhang Y., Qi M., Liu X., Cui W., Zhao Y. Genotype-phenotype correlation in 75 patients with small supernumerary marker chromosomes. *Mol. Cytogenet.* 2020;13:30. doi: 10.1186/s13039-020-00494-2

19. Hu S., Kong X. Molecular delineation of de novo small supernumerary marker chromosomes in

prenatal diagnosis, a retrospective study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):94–100. doi: 10.1016/j.tjog.2022.06.018

20. Zingaretti L.M., Gezan S.A., Ferrão L.F.V., Osorio L.F., Monfort A., Muñoz P.R., Whitaker V.M., Pérez-Enciso M. Exploring deep learning for complex trait genomic prediction in polyploid outcrossing species. *Front. Plant. Sci.* 2020;11:25. doi: 10.3389/fpls.2020.00025

21. Breveglieri G., D'Aversa E., Finotti A., Borgatti M. Non-invasive prenatal testing using fetal DNA. *Mol. Diagn. Ther.* 2019;23(2):291–299. doi: 10.1007/s40291-019-00385-2

Информация об авторах:

Омаров Магомед Абдурахманович, ORCID: 0000-0003-1061-3006, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru

Мулюков Айрат Рамилевич, ORCID: 0000-0001-7490-3710, e-mail: mulykov.165@mail.ru

Бурмистров Иван Александрович, ORCID: 0009-0002-2087-3223, e-mail: Ivan.burmistr@yandex.ru

Ахмадишин Эдуард Ильдусович, ORCID: 0009-0000-1488-5872, e-mail: zubotedik@gmail.com

Лаптева Мария Сергеевна, ORCID: 0009-0009-0380-3136, e-mail: laptevamaria05@icloud.com

Низамутдинова Аделина Нурувна, ORCID: 0009-0004-2619-3952, e-mail: nizamutdinovaadelina278@gmail.com

Нуриева Кадрия Зуфаровна, ORCID: 0009-0008-1695-6273, e-mail: nkadria@mail.ru

Ягудина Регина Айдаровна, ORCID: 0009-0002-2064-7816, e-mail: yagudina.regina@list.ru

Курбанадамов Магомедали Рустамович, ORCID: 0009-0009-2257-3938, e-mail: mrkurbanadamov@mail.ru

Information about the authors:

Magomed A. Omarov, ORCID: 0000-0003-1061-3006, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru

Airat R. Mulyukov, ORCID: 0000-0001-7490-3710, e-mail: mulykov.165@mail.ru

Ivan A. Burmistrov, ORCID: 0009-0002-2087-3223, e-mail: Ivan.burmistr@yandex.ru

Eduard I. Akhmadishin, ORCID: 0009-0000-1488-5872, e-mail: zubotedik@gmail.com

Mariia S. Lapteva, ORCID: 0009-0009-0380-3136, e-mail: laptevamaria05@icloud.com

Adelina N. Nizamutdinova, ORCID: 0009-0004-2619-3952, e-mail: nizamutdinovaadelina278@gmail.com

Kadria Z. Nurieva, ORCID: 0009-0008-1695-6273, e-mail: nkadria@mail.ru

Regina A. Iagudina, ORCID: 0009-0002-2064-7816, e-mail: yagudina.regina@list.ru

Magomedali R. Kurbanadamov, ORCID: 0009-0009-2257-3938, e-mail: mrkurbanadamov@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2024

После доработки 30.05.2024

Принята к публикации 24.07.2024

Received 10.04.2024

Revision received 30.05.2024

Accepted 24.07.2024