

УДК 616.89

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАЦИЙ ГЕТЕРОХРОМАТИНОВЫХ РАЙОНОВ ХРОМОСОМ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ: ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Берешева А.К., Демидова И.А., Колотий А.Д., Кравец В.С., Юров.Ю.Б.

*ФБГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России;
ФБГУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук;
Московский городской психолого-педагогический университет,
e-mail: svorsanova@mail.ru; y_yurov@yahoo.com*

При проведении анализа вариаций (гетероморфизма) гетерохроматиновых районов хромосом у 632 супружеских пар (1264 индивидуума) с нарушением репродуктивной функции (НРФ) отмечена высокая частота гетероморфизма С-вариантов – 37,3%, при этом у женщин – 19,1%, а у мужчин – 18,2%. Были обнаружены 50 различных С-вариантов 15 хромосом: 1, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и Y, включая редко встречаемые brh+, 12cenh+, 17ps и 17ph+, 18ph+, 19qh+, 20ph+. Наиболее часто обнаружены С- варианты по хромосоме 9 – в 36,4% и по хромосоме 1 в 23,2%, при этом инверсии 1phqh и 9phqh встречались чаще, нежели экстремально увеличенные или уменьшенные С-варианты 67% и 52,5%, соответственно. Необходимо проводить метод С-окрашивания при цитогенетическом исследовании для обнаружения и регистрирования всех хромосомных вариантов, включая редкие и инверсии окологентромерного гетерохроматина, для их изучения, а также подтверждения гипотезы об эффекте положения генов. Исследования гетероморфизма гетерохроматиновых районов хромосом на цитогенетическом и молекулярном уровнях могут оказаться информативными для эффективного генетического консультирования супружеских пар с НРФ.

Ключевые слова: вариации гетерохроматиновых районов хромосом, молекулярная цитогенетика, медицинская генетика, нарушение репродуктивной функции, супружеские пары, флюоресцентная гибридизация *in situ*

VARIATIONS OF HETEROCHROMATIC CHROMOSOMAL REGIONS IN COUPLES WITH FAILURE OF REPRODUCTIVE FUNCTION: THE USE OF MOLECULAR-CYTOGENETIC TECHNOLOGIES

Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kolotiy A.D., Kravets V.S., Yurov Y.B.

*National Research Center of Mental Health, RAMS, Moscow;
Institute of Paediatrics and Paediatric Surgery, Ministry of Health, Moscow, Russia; Moscow City
University of Psychology and Education, e-mail: svorsanova@mail.ru, y_yurov@yahoo.com*

Analysis of genomic variations involving heterochromatic chromosomal regions in 632 couples with failure of reproductive function (1264 individual cases) has shown high incidence of chromosomal C-variants estimated as 37,3% (19,1% in females and 18,2% in males). Fifty specific types of C-variants have been revealed affecting 15 chromosomes: chromosomes 1, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 and Y, including the rare ones: 6ph+, 12cenh+, 17ps, 17ph+, 18ph+, 19qh+, 20ph+. The commonest C-variants were those affecting chromosome 9 occurring in 36,4% and those of chromosome 1 occurring in 23,3%. It is to note that inversions of chromosomes 1phqh and 9phqh occurred more frequently than extremely enlarging or decreasing of these chromosomal regions, observed in 67% and 52,5%, respectively. These data allows to conclude that application of C-banding during cytogenetic analysis is warranted for identification and registering of all the chromosomal variants in related studies as well as supporting of gene-position hypothesis. The study of chromosomal heteromorphism involving heterochromatic chromosomal regions at chromosomal and molecular levels appear to be highly informative for effective genetic counseling of couples with reproductive problems.

Keywords: chromosomal heteromorphism, heterochromatic chromosomal regions, molecular cytogenetics, medical genetics, reproductive disorders, fluorescent hybridization *in situ*

Долгое время исследователи безуспешно пытались определить возможную корреляцию вариаций генома в виде гетероморфизма гетерохроматиновых районов хромосом, так называемыми хромосомными или С-вариантами, у супружеских пар с нарушениями репродуктивной функции (НРФ) [6, 7, 1–5, 10, 13]. Актуальна по-прежнему проблема генетического консультирования при выявлении хромосомных вариантов у супружеских пар с НРФ,

поскольку до сих пор роль вариаций гетерохроматина в норме и при патологии до настоящего времени не определена [3]. Как известно, хромосомные варианты представляют собой экстремальное увеличение или уменьшение размеров гетерохроматиновых участков хромосом, инверсии этих участков (частичные или полные), а также двойные или увеличенные спутники или спутничные нити хромосом [3, 7]. Ряд исследователей отмечают экстремальные хромосомные

варианты у супружеских пар с бесплодием, со спонтанными абортами (два и более), в группе супружеских пар с мертворождением или рождением ребёнка с врождёнными пороками развития, с синдромом Дауна и другой хромосомной патологией, детей с аутизмом [1–4, 11, 13]. Для изучения экстремальных вариантов хромосом необходимо использовать различные цитогенетические (в основном, метод С-окрашивания) и молекулярно-цитогенетические методы – FISH, а также метод количественной гибридизации *in situ* – QFISH [3,12]. В последнее время уменьшается число исследований по цитогенетическому изучению вариаций гетерохроматина у супружеских пар с НРФ. А между тем, врачи-генетики по-прежнему испытывают трудности при медико-генетическом консультировании супружеских пар с НРФ и обнаруженными у них хромосомными вариантами. Клинические цитогенетики, как правило, не придают большого значения С-вариантам и в основном не используют в своей работе метод С-окрашивания, т.е. хромосомные варианты даже не регистрируются во многих лабораториях, несмотря на то, что описано много клинических случаев изменения гетерохроматиновых районов хромосом, затрагивающих и эухроматин, в результате которого наблюдаются негативные события в семье. Нашими лабораториями описаны два неродственных случая перичентрической инверсии окологентромерного гетерохроматина хромосомы 7, затрагивающей и эухроматиновые районы, которая была причиной характерных фенотипических нарушений: умственной отсталости, задержки развития, эктродактилии, микроаномалий лица. На основании молекулярно-цитогенетических исследований семьи мы сделали вывод о том, что речь идёт о новом хромосомном синдроме. Высказано предположение о том, что это связано с эффектом положения генов у человека [3].

Целью настоящей работы явилось цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое изучение вариаций гетерохроматиновых районов хромосом у супружеских пар с НРФ, а также выявление возможной связи их гетероморфизма с НРФ для повышения эффективности медико-генетического консультирования.

Материал и методы исследования

Материалом исследования служили культивируемые лимфоциты периферической крови 1264 индивидуумов из 632 супружеских пар с бесплодием, спонтанными абортами (два и более), мертворождением или наличием у ребёнка умственной отсталости с врождёнными пороками развития, недифференцированной умственной отсталостью, синдромом Дау-

на и другой хромосомной патологией. Супружеским парам проводили цитогенетическое исследование по следующим показаниям:

- 1) наличие в семье ребёнка с задержкой психомоторного (ЗПМР) или психоречевого (ЗППР) или физического развития (ЗФР), врождёнными пороками развития (ВПР) и/или микроаномалиями развития (МАР);
- 2) наличие у ребёнка хромосомной патологии (регулярные или мозаичные трисомии или моносомии, дупликации, делеции, инверсии, инсерции, транслокации, маркерные хромосомы), включая синдром Дауна;
- 3) спонтанные аборт (два и более);
- 4) бесплодие неясной этиологии.

Хромосомы идентифицировали с помощью дифференциального окрашивания по длине, используя GTG и CBG методы. Анализировали от 20 до 100 метафазных пластинок в зависимости от индивидуальных показаний к исследованию при увеличении $\times 1125$. Приготовление хромосомных препаратов проводили стандартным общепринятым методом с нашими модификациями [3]. При С-окрашивании хромосом размер С-гетерохроматина учитывался, согласно ранее представленному анализу [6]. Молекулярно-цитогенетические исследования (FISH) проводили с помощью ранее описанных методов [3, 14] с использованием оригинальных ДНК зондов из коллекции лаборатории цитогенетики и геномики психических заболеваний Научного Центра психического здоровья РАМН, специфичных для центромерных или прицентромерных участков хромосом [8, 9, 14, 15]. Количественный анализ QFISH проводили согласно оригинальному протоколу [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Цитогенетическое исследование культивируемых лимфоцитов периферической крови проводили 632 супружеским парам (1264 индивидуумам) с целью исключения хромосомной патологии, а также для анализа вариаций гетерохроматиновых районов хромосом и возможной корреляции с НРФ. Супружеские пары, учитывая показания, были разделены на 6 групп, представленных в табл. 1.

Следует отметить, что супружеские пары, которые, имели сочетанные нарушения в анамнезе и супружеские пары с синдромом Дауна у ребёнка, были выделены в отдельные группы (табл. 2. группа 3 и 6). В табл. 2 представлен удельный вес хромосомных вариантов у супружеских пар с НРФ. Определяя удельный вес хромосомных вариантов в каждой группе супружеских пар с НРФ в отдельности, обнаружили высокий удельный вес в группе супружеских пар с бесплодием 48,4%, в то время как у супружеских пар с наличием хромосомной аномалии у ребёнка – 25,6%. Следует отметить, что частота хромосомных вариантов значительно не отличалась в группах супружеских пар с хромосомными аномалиями и с синдромом Дауна у ребёнка – 25,6 и 27,7%, соответственно.

Таблица 1

Удельный вес хромосомных вариантов в различных по обращению группах у супружеских пар с НРФ

Группы	Супружеские пары <i>n</i> = 632	Причины обращений	Число обследованных индивидуумов		Удельный вес хромосомных вариантов в каждой группе
			Всего (<i>n</i> = 1264)	С хромосомными вариантами (<i>n</i> = 472)	
1	63	Бесплодие	126	61	48,4
2	130	Спонтанные аборт (два и более)	260	106	40,8
3	39	Сочетанные обращения: спонтанные аборт и наличие в семье ребёнка с ЗППР, ЗПМР, ЗФР, ВПР, МАР	78	35	44,9
4	182	Наличие в семье ребёнка с ЗППР, ЗПМР, ЗФР, ВПР, МАР	364	154	42,3
5	115	Наличие у ребёнка хромосомной аномалии, исключая синдром Дауна	230	59	25,6
6	103	Наличие в семье ребёнка с синдромом Дауна	206	57	27,7

Таблица 2

Обнаруженные хромосомные варианты и их удельный вес по отдельным хромосомам и группам хромосом

Группы хромосом	Хромосомы	Обнаруженные хромосомные варианты	Общее число хромосомных вариантов (удельный вес)	
			по отдельным хромосомам	по группам хромосом
A	1	1qh-; 1qh+; 1phqh; 1phqhqh-	176 (23,2)	176 (23,2)
C	6	6ph+	1 (0,1)	278 (36,7)
	9	9qh-; 9qh+; 9ph; 9phqh; 9phqhqh+	276 (36,4)	
	12	12cenh+	1 (0,1)	
D	13	13pss; 13ps+; 13pstk+; 13cenh-; 13cenh+; 13phqh	19 (2,5)	102 (13,4)
	14	14pss; 14ps+; 14pstk+; 14cenh-; 14cenh+; 14phqh	22 (2,9)	
	15	15pss; 15ps+; 15pstk+; 15cenh-; 15cenh+; 15phqh; 15phqhcenh+	61 (8,1)	
E	16	16qh-; 16qh+	77 (10,2)	91 (12)
	17	17ps; 17ph+	13 (1,7)	
	18	18ph+	1 (0,1)	
F	19	19qh+	2 (0,3)	5 (0,7)
	20	20ph+; 20qh+	3 (0,4)	
G	21	21pss; 21ps+; 21pstk+; 21cenh-; 21cenh+	34 (4,5)	106 (14)
	22	22pss; 22ps+; 22pstk+; 22cenh-; 22cenh+	25 (3,3)	
	Y	Yqh-; Yqh+	47 (6,2)	
ИТОГО	15	50 видов	758 (100)	758 (100)

Хромосомные варианты у супружеских пар с НРФ обнаружены у 472 индивидуумов (37,3%) (рис. 1а). Анализ каждой группы индивидуумов с С-вариантами определил вклад каждой группы в общую частоту. На рис. 1б видно, что хромосомные варианты преобладают в группе индивидуумов из супружеских пар с наличием ребёнка с ЗПМР и/или ЗФР, ВПР и/или МАР (группа 4, табл. 1), а наименьший вклад хромо-

сомных вариантов в общую частоту вносит группа индивидуумов из супружеских пар с сочетанными обращениями (группа 3, табл. 1).

Хромосомные варианты у женщин встречались несколько чаще, чем у мужчин 242 (19,1%) и 230 (18,2%), соответственно. Анализируя наши данные, следует отметить, что в работе регистрировали все типы обнаруженных хромосомных вариантов.

Как видно из табл. 2, выявлено 50 различных видов С-вариантов 15 хромосом: 1, 6, 9, 12-22 и Y во всех группах. В настоящем исследовании обнаружены при С-окрашивании редкие варианты хромосом (6ph+, 12cenh+, 18ph+, 19qh+, 20ph+ и 20qh+) (см. табл. 2). Носителями С-вариантов по хромосомам 6, 12 и 18 были женщины из разных групп супружеских пар. У матери ребёнка с ЗПМР и МАР был обнаружен хромосомный вариант 12cenh+. Женщина со спонтанными абортами была

носителем редкого С-варианта 18ph+. Такие хромосомные варианты у супружеских пар, как 19qh+, 20ph+, были описаны ранее [3]. Известно, что размеры С-гетерохроматина таких хромосом, как 1, 9, 16, Y и всех акроцентриков, стабильны, сегрегируют в семье и кодоминантно наследуются [7]. Варианты хромосом 6, 12, 18, 19, 20 редки (см. табл. 2) и необходимо накапливать данные с этими С-вариантами у супружеских пар с НРФ для их изучения.

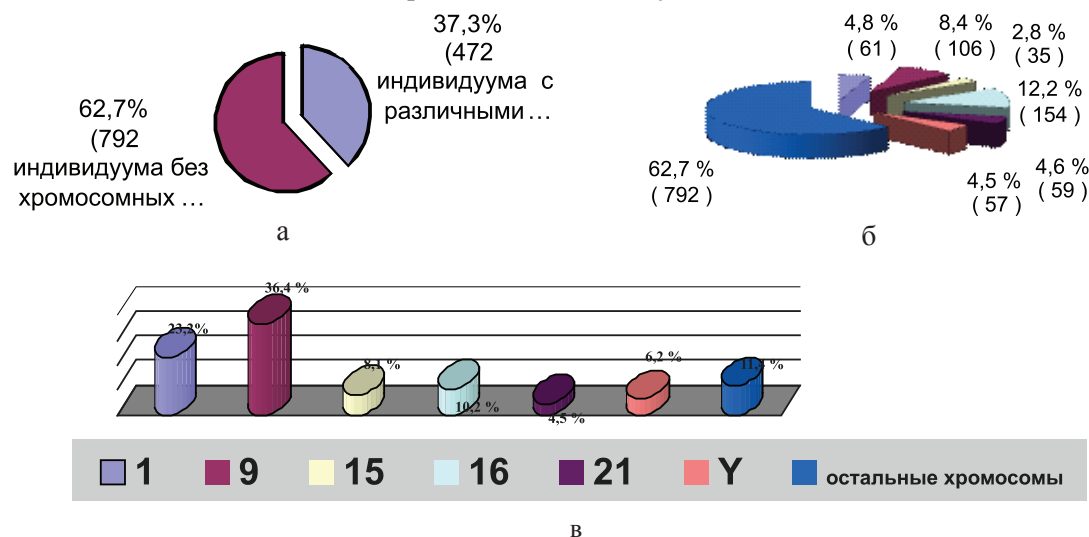


Рис. 1. Частоты и удельный вес различных хромосомных вариантов у супружеских пар с НРФ:

- а – частота хромосомных вариантов у 632 супружеских пар с НРФ (1264 индивидуума);
 б – частота С-вариантов у индивидуумов из разных исследуемых групп супружеских пар с НРФ;
 4,8% – индивидуумы с бесплодием (группа 1, табл. 2); 8,4% – спонтанные аборты у супруги (группа 2, табл. 2); 2,8% – сочетанные обращения (группа 3, табл. 2); 12,2% – индивидуумы с ЗПМР и/или ЗФР, ВПР и/или МАР у ребёнка (группа 4, табл. 2); 4,6% – индивидуумы с хромосомной аномалией у ребёнка (группа 5, табл. 2); 4,5% индивидуумы с синдромом Дауна у ребёнка (группа 6, табл. 2); индивидуумы без хромосомных вариантов – 62,7%;
 в – удельный вес С-вариантов по отдельным хромосомам у 632 супружеских пар с НРФ (1264 индивидуума)

При обработке данных по 472 индивидуумам с С-вариантами мы получили в совокупности 758 хромосомных вариантов (см. табл. 2) по разным хромосомам, что в среднем составляет 1,6 на индивидуума. Анализируя все хромосомы с С-вариантами в отдельности, где их учитывали как в изолированном, так и в сочетанном состоянии (когда в кариотипе у индивидуума несколько вариантов), был получен удельный вес и определён вклад отдельной хромосомы в группу хромосом с С-вариантами. Как видно из табл. 2 и на рис. 1в, наиболее часто встречались варианты по хромосомам 9, 1 и 16. Так, 276 из обнаруженных 758 хромосомных вариантов были по хромосоме 9, что составило 36,4%; по хромосоме 1 – 176 (23,2%); по хромосоме 16 – 77 (10,2%), по хромосоме 15 – 61 (8,1%), по хромосоме Y – 47 (6,2%), по хромосоме 21 – 34 (4,5%)

и по остальным хромосомам – 87 (11,4%). Таким образом, частыми хромосомами с С-вариантами были хромосомы: 9, 1 и 16. Анализируя С-варианты по каждой из этих хромосом, мы обнаружили, что среди выявленных хромосомных вариантов по хромосомам 1 (1qh-, 1qh+, 1phqh и 1phqhqh-) и 9 (9qh-, 9qh+, 9ph, 9phqh и 9phqhqh+) наиболее часто встречались инверсии 1phqh – 118 (67%) из 176 и 9phqh – 145 (52,5%) из 276, нежели экстремально увеличенные или уменьшенные гетерохроматиновые участки хромосом (С-варианты). Вариация в виде уменьшенного блока гетерохроматина в хромосоме 16 (16qh-) встречалась в 2 раза чаще, чем 16qh+.

При обнаружении экстремальных хромосомных вариантов индивидуумам из супружеских пар проводили количественную флюоресцентную гибридизацию in situ (QFISH)

для определения вариаций числа копий ДНК. Этот метод использовали с применением ДНК пробы, специфичной для хромосомы 9 (D9Z4). На рис. 2 представлен пример анализа экстремального С-варианта (увеличения гетерохроматинового участка) хромосомы 9 методом QFISH. При измерении интенсив-

ности двух гибридационных сигналов пик интенсивности одного одиночного сигнала равнялся 187694 пикселя, а другого – 62229 пикселей. Соотношение интенсивности двух сигналов 3:1 свидетельствует о различии в содержании ДНК гетерохроматиновых участков гомологичных хромосом.

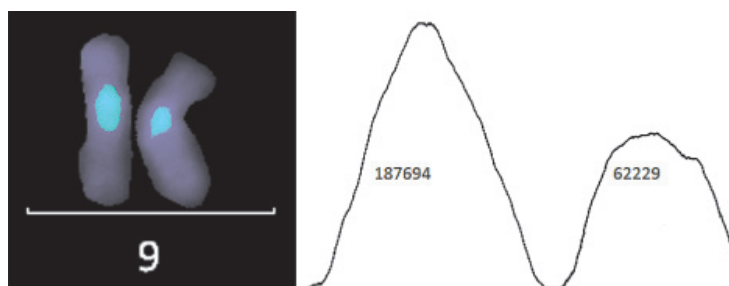


Рис. 2. Использование количественной FISH для определения увеличения гетерохроматинового района хромосомы 9 (9qh+)

Маркирование варибельного участка гетерохроматина хромосомы 1 с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* позволило количественно сравнить содержание ДНК в данном участке двух гомологичных хромосом. При молекулярно-цитогенетическом исследовании обнаружили 3-кратное увеличение гетерохроматинового района одного из гомологов за счёт вариаций числа копий последовательностей «классической» сателлитной ДНК. Было показано неспецифическое изменение в гетерохроматиновых районах, содержащих высокоповторяющиеся последовательности, т.е. увеличение числа копий «классической» сателлитной ДНК. Таким образом, вариации (гетероморфизм) гетерохроматина хромосомы 1 связаны с числом последовательностей «классической» сателлитной ДНК.

Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) применяли также в случаях редко встречающейся перичентрической инверсии с использованием альфоидных центромерных ДНК зондов и сайт-специфичных ДНК зондов для локусов короткого и длинного плеч на хромосому 7 (MCG-P-2.6.Bst; MCG-P-405-01st; alphaR1-5mv). Описание этого исследования подробно изложено ранее [3], где отмечено, что инверсия привела к необычному положению центромерного гетерохроматина (двух блоков альфоидной ДНК) по отношению к эухроматину короткого и длинного плеч хромосомы 7, и, следовательно, изменению порядка расположения генов в соответствующих хромосомных участках. Аналогичная перичентрическая инверсия хромосомы 7 и различные её фенотипические проявления у здорового фенотипически нормального отца и больного ребенка может быть связана с эффектом положения

генов. Поскольку непосредственного изменения последовательностей кодирующей ДНК в данном случае не наблюдается, то, вероятно, нарушение связано с изменением последовательности расположения генов в хромосомных участках, расположенных в непосредственной близости с перестроенным конститутивным гетерохроматином. Возможно, в подобных случаях необходимо дальнейшие исследования, такие как сравнительная геномная гибридизация (array CGH), которая позволит сканировать вариации генома на более высоком уровне разрешения и определить возможные изменения последовательности расположения генов в хромосомных участках [3, 10]. Этот случай демонстрирует необходимость изучения хромосомных вариантов и, прежде всего, проводить метод С-окрашивания при цитогенетическом исследовании, а при их обнаружении, по возможности, применять молекулярно-цитогенетические методы.

Заключение. Таким образом, при цитогенетическом исследовании 632 супружеских пар с НРФ хромосомные варианты обнаружили у 472 из 1264 обследованных индивидуумов, т.е. частота хромосомных вариантов составила 37,3%. Цитогенетическое исследование у супружеских пар с НРФ показало в группах: А, С, D, E, F и G 50 различных С-вариантов 15 хромосом: 1, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и Y, а также редко встречаемые 6ph+, 12cenh+, 17ps и 17ph+, 18ph+, 19qh+, 20ph+. Анализ гетероморфизма околоцентромерных гетерохроматиновых районов отдельных хромосом показал высокий удельный вес по хромосоме 9 – 36,4%; по хромосоме 1 – 23,2%; по хромосоме 16 – 10,2%. Результаты нашего исследования показали высокую частоту вариантов с НРФ у супружеских пар. Из

работы можно сделать вывод о том, что необходимо проводить метод С-окрашивания при цитогенетическом исследовании и регистрировать все хромосомные варианты, включая редкие и инверсии околоцентромерного гетерохроматина для их изучения и подтверждения гипотезы об эффекте положения генов. В подобных случаях необходимо использовать сканирование генома с помощью ДНК микроматриц – новейшей технологии (серийной сравнительной геномной гибридизации) с целью определения геномных микроаномалий, что будет использовано в нашей дальнейшей работе [10]. Для определения связи хромосомных вариантов с НРФ у супружеских пар необходимы исследования с использованием новейших выше указанных технологий.

Список литературы

1. Цитогенетическая диагностика у супружеских пар с отягощённым акушерским анамнезом / С.Г. Ворсанова, Л.З. Казанцева, И.А. Демидова, Г.В. Дерягин // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – 6. – С. 52–55.
2. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции / С.Г. Ворсанова, А.К. Берешева, Л.З. Казанцева, И.А. Демидова, В.О. Шаронин, И.В. Соловьёв, Ю.Б. Юров // Проблемы репродукции. – 1998. – №4. – С. 41–46.
3. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров, И.В. Соловьёв, Ю.Б. Юров. – М.: Медпрактика, 2008. – 300 с.
4. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств / С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, О.С. Куринная, И.А. Демидова, Ю.Б. Юров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №6. – С. 54–64.
5. Демидова И.А., Ворсанова С.Г. Цитологический и молекулярный полиморфизм хромосом человека // Медицинская генетика (экспериментальная информация). – 1990. – №12. – 8 с.
6. Прокофьева-Бельговская А.А., Захаров А.Ф. (ред.) Система учёта размеров гетерохроматических участков хромосом 1, 9, 16 и Y и хромосом групп D и G. // Полиморфизм хромосом у человека. – М., 1981. – С. 245–248.
7. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. – М.: Наука, 1986. – 431 с.
8. Роль молекулярно-цитогенетической диагностики в пост- и пренатальном выявлении хромосомной патологии / И.В. Соловьёв, С.Г. Ворсанова, И.А. Демидова, В.О. Шаронин, П. Малё, Л.З. Казанцева, Е.Я. Гречанина, Т.И. Бужиевская, Т.Э. Зерова, Ж. Ройзес, Ю.Б. Юров // Ультразвуковая перинатальная диагностика (Украина). – 1995. – №6–7. – С. 65–70.
9. Исследования альфа-сателлитных ДНК в составе космидных библиотек, специфичных для хромосом 13, 21 и 22, с помощью флюоресцентной гибридизации in situ / И.В. Соловьёв, Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова, Б. Марсе, Е.И. Рогов, Б. Капанадзе, Б. Бродянский, Н.К. Янковский, Ж. Ройзес // Генетика. – 1998. – №11. – С. 1470–1479.
10. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием днк-микрочипов / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная, А.П. Сильванович, Ю.Б. Юров // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3; URL: www.science-education.ru/103-6449 (дата обращения: 07.09.2012).

11. Buretic-Tomljanovich A., Rodojic Badovinae A., Vlastelic I., Randic L.J. Quantative analysis of constitutive heterochromatin in couples with fetal wastage // Am J Reprod Immun. – 1997. – №38. – P. 201–204.

12. Iourov I.Y., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Yurov Yu.B. An approach for quantitative assessment of fluorescence in situ hybridization (FISH) signal for applied human molecular cytogenetics // J Histochem Cytochem. – 2005. – №53. – 3. – С. 401–408.

13. Purandare H., Fernandes N.V., Deshmukh S.V., Chavan S. Heterochromatic Variations and Pregnancy Losses in Humans // Int J Hum Genet. – 2011. – №11. – 3. – P. 167–175.

14. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwaves activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method or rapid chromosome detection and analysis // Focus. – 1994. – №16. – 4. – P. 115–116.

15. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Ioannou I., Georghiou A., Hadjimarco M., Patsalis P.S., Roizes G., Sharonin V.O., Kravets V.S., Vorsanova S.G. Identification and molecular-cytogenetic characterization of large subsets of human plasmid, cosmid, PAC and YAC clones: the search of DNA probes for pre- and postnatal diagnosis // C-S Pediatr. – 1997. – №7. – P. 529–538.

References

1. Vorsanova S.G., Kazanceva L.Z., Demidova I.A., Derjagin G.V. Citogeneticheskaja diagnostika u supruzheskikh par s otjagoshhjonnyim akusherskim anamnezom. // Voprosy okhrany materinstva i detstva. 1989. 6. pp. 52–55.
2. Vorsanova S.G., Beresheva A.K., Kazanceva L.Z., Demidova I.A., Sharonin V.O., Solovjov I.V., Jurov Ju.B. Molekuljarno-citogeneticheskaja diagnostika khromosomnykh anomalij u supruzheskikh par s narusheniem reproduktivnojj funkcii // Problemy reprodukcii. 1998. 4. pp. 41–46.
3. Vorsanova S.G., Jurov I.Ju., Solovev I.V., Jurov Ju.B. Geterokhromatinovye rajjony khromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty // M.: Medpraktika. 2008. 300 p.
4. Vorsanova S.G., Voinova V.Ju., Jurov I.Ju., Kurinnaja O.S., Demidova I.A., Jurov Ju.B. Citogeneticheskie, molekuljarno-citogeneticheskie i kliniko-genealogicheskie issledovanija materej detej s autizmom: poisk semejnykh geneticheskikh markerov autisticheskikh rasstrojstv. // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2009. 6. pp. 54–64.
5. Demidova I.A., Vorsanova S.G. Citologicheskij i molekuljarnyj polimorfizm khromosom cheloveka. // Medicinskaja genetika (ehksperimental'naja informacija). 1990. 12. 8p.
6. Prokof'eva-Belgovskaja A.A., Zakharov A.F. (red.) Sistema uchjota razmerov geterokhromaticheskikh uchastkov khromosom 1, 9, 16 i Y i khromosom grupp D i G. // V sb.: Polimorfizm khromosom u cheloveka. M. 1981. pp. 245–248.
7. Prokof'eva-Belgovskaja A.A. Geterokhromaticheskie rajjony khromosom // M.: Nauka. 1986. 431 p.
8. Solovev I.V., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Sharonin V.O., Male P., Kazanceva L.Z., Grechanina E.Ja., Buzhievskaja T.I., Zerova T.Eh., Rojzjes Zh., Jurov Ju.B. Rol molekuljarno-citogeneticheskoi diagnostiki v post- i prenatalnom vyjavlenii khromosomnojj patologii. // Ul'trazvukova perinatal'na diagnostika (Ukraina) 1995. 6. 7. pp. 65–70.
9. Solovev I.V., Jurov Ju.B., Vorsanova S.G., Marse B., Rogav E.I., Kapanadze B., Brodjanskij B., Jankovskij N.K., Rojzjes Zh. Issledovanija alfa-satelitnykh DNK v sostave kosmidnykh bibliotek, specifichnykh dlja khromosom 13, 21 i 22, s pomoshh'ju fljuorescentnojj gibridizacii in situ. // Genetika. 1998. 11. pp. 1470–1479.
10. Jurov I.Ju., Vorsanova S.G., Kurinnaja O.S., Sil'vanovich A.P., Jurov Ju.B. Geneticheskie aspekty psihologicheskikh i povedencheskikh narushenij u detej s autisticheskimi rasstrojstvami i trudnostjami v obuchenii: diagnostika genomnykh i khromosomnykh narushenij s ispol'zovaniem dnk-mikrochipoov // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. no. 3; URL: www.science-education.ru/103-6449 (data obrashhenija: 07.09.2012).

Работа поступила в редакцию 10.09.2012