

Т.Э. ЗЕРОВА-ЛЮБИМОВА¹, М. РИГЕЛЬ²,
Н.А. СМУЛЬСКАЯ³, Е.Г. ЕВСЕЕНКОВА¹,
Н.Г. ГОРОВЕНКО¹, А. ШИНЦЕЛЬ²

¹ Кафедра медицинской генетики, клинической иммунологии
и аллергологии Киевской медицинской академии
последипломного образования, Киев

² Институт медицинской генетики Университета
г. Цюриха, Швейцария

³ Детская клиническая больница № 1, Киев

МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ СЛУЧАЯ ЧАСТИЧНОЙ ТРИСОМИИ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 8



Описывается случай частичной трисомии короткого плеча хромосомы 8, которая возникла de novo у ребенка с задержкой психо-моторного развития и микроаномалиями развития. Молекулярно-цитогенетическое исследование позволило идентифицировать инверсию при дупликации короткого плеча хромосомы 8. Рассматривается корреляция клинической картины обследованного ребенка с удвоением участка короткого плеча хромосомы 8 и проводится сравнение с аналогичными случаями, описанными в литературе. Интенсивное исследование подобных случаев позволит более четко выделить эту хромосомную аномалию как хромосомный синдром.

© Т.Э. ЗЕРОВА-ЛЮБИМОВА, М. РИГЕЛЬ,
Н.А. СМУЛЬСКАЯ, Е.Г. ЕВСЕЕНКОВА,
Н.Г. ГОРОВЕНКО, А. ШИНЦЕЛЬ, 2004

Введение. В последние годы диагностические возможности цитогенетических исследований существенно дополнились высокочувствительными молекулярно-цитогенетическими технологиями, в основе которых лежит FISH-метод (fluorescence in situ hybridization). Так, стало возможным выделить среди случаев частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 8 несколько типов хромосомных перестроек, которые ее обуславливают.

Известно, что трисомии встречаются как полные, так и частичные в зависимости от удвоения хромосомного материала — всей хромосомы или ее отдельных участков. Первое сообщение о частичной трисомии короткого плеча хромосомы 8 датировано 1976 г. [1]. Среди описанных случаев частичной трисомии короткого плеча хромосомы 8 наибольшую долю занимают инверсии дупликации района 8p11.2p23. На сегодняшний день приводится более 50 случаев подобной хромосомной перестройки, есть среди них и два случая, обнаруженных пренатально [2–9].

Из литературных данных известно, что в перестройке обнаружен участок от сегмента 8p11.2 (или p12) до сегмента 8p23, при том, что точки разрыва при этой хромосомной аномалии различны [10].

Современная диагностика частичной трисомии короткого плеча хромосомы 8 молекулярно-цитогенетическим и молекулярным методами позволила детализировать точки разрыва дуплицированного района, определить происхождение указанной хромосомной аномалии и изучить возможные механизмы образования хромосомной дупликации.

Наше сообщение содержит результаты детального клинико-генеалогического обследования ребенка с задержкой психо-моторного развития и микроаномалиями развития, у которого молекулярно-цитогенетическим методом была идентифицирована инверсия дупликации района 8p11.2p23. Проводится сопоставление клинической картины обследованного ребенка с опубликованными данными. Было выявлено соответствие клинической картины данного случая с описанными в литературе.

Материалы и методы. Было проведено детальное клинико-генеалогическое обследование пробанда. Цитогенетическое обследование пробанда и его родителей проводилось по общепринятой методике. Препараты прометафазных

хромосом были получены из культуры лимфоцитов периферической крови с использованием модифицированного метода за счет инкубации культуры с метотрексатом в течение 10–12 ч и добавления 5-бром-дезоксидуридина за 5 ч до начала фиксации [11]. Хромосомный анализ осуществляли на препаратах дифференциально окрашенных хромосом GTG-методом при увеличении $\times 1125$.

Молекулярно-цитогенетический анализ проводили с помощью гибридизации клонированных последовательностей ДНК с прометафазными хромосомами в условиях *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH-метод) согласно протоколу, рекомендуемому соответствующим производителем ДНК-зондов (Vysis, Downers Grove, IL США). В работе использовали WCP8 ДНК-зонд.

Результаты молекулярной гибридизации оценивали, анализируя препараты прометафазных хромосом. Анализ проводили с помощью люминесцентного микроскопа «Axioplan Zeiss» с системой амплификации сигналов Photometrics Ltd и комплекта фильтров DAPI/FITC/Rhodamine.

Результаты исследований и их обсуждение.
Клинико-генеалогическое обследование. Пробанд — мальчик Г., на момент обследования ребенку было 4,5 года, родился от второй беременности, первых родов. Первая беременность у матери закончилась спонтанным абортom в сроке 12 нед. При наступлении второй беременности матери было 22 года, отцу — 23. Оба родителя здоровы, расстояние между населенными пунктами, где были рождены родители, около 2 км. Наследственность в семьях неотягощена. Вторая беременность была желанная и запланированная. Беременность протекала с угрозой прерывания, которая проявлялась в повышенном тоне матки с 8-й по 16-ю недели. В связи с этим беременная находилась на стационарном лечении, получала прогестерон, витамин Е. Роды наступили в срок со вторичной слабостью родовой деятельности, родостимуляцией. Масса тела ребенка при рождении составляла 3200 г, длина — 52 см, окружность головы — 35 см. Оценка состояния по шкале Апгар — 7/7 баллов. Состояние ребенка после рождения оценивалось как средней тяжести в связи с вялым сосанием, отмечался тремор рук

и ног. Ребенок находился на лечении в отделении патологии новорожденных. На протяжении жизни регулярно наблюдался невропатологом по месту жительства. При этом отмечалась задержка развития: в возрасте одного года держал самостоятельно голову в вертикальном положении и лежал на животе, периодически переворачивался со спины на живот, при поддержке мог сидеть с 2 лет, стоять с поддержкой — с 3,5 лет.

Ребенок поступил на обследование в отделение неврологии детской клинической больницы № 1 г. Киева в возрасте 4,5 лет в связи с задержкой психо-моторного развития. Окружность головы составляла 52,5 см (средняя граница возрастной нормы 51 см). На момент осмотра отмечались следующие фенотипические особенности: башенная форма черепа, лоб большой с выступающими буграми, волосы жесткие, курчавые, с низким уровнем роста на затылке; нос клювовидный с незначительным S-образным искривлением, фильтр сглаженный; глаза большие, наружные углы глаз опущены, косоглазие расходящееся; «отвисшие» щеки; нижняя челюсть маленькая; небо готическое, расщелины нет; большие, низко расположенные ушные раковины; шея короткая; плечи узкие; грудная клетка короткая, отмечается воронкообразная деформация; S-образное искривление пояснично-крестцового отдела позвоночника; косолапость правой стопы.

Мышечный тонус повышенный, больше в ногах; отмечается ограниченное разведение бедер, контрактуры в коленных и голеностопных суставах. Сухожильные рефлексы высокие с расширенными зонами. Мышцы, особенно ягодичные, дряблые. Судороги никогда не наблюдались. Не было выявлено патологических изменений при проведении ультразвуковой диагностики внутренних органов, а также электро- и эхокардиографии.

В возрасте 8 мес проводилась компьютерная томография головного мозга, при которой были обнаружены признаки внутренней гидроцефалии.

В неврологическом статусе со стороны черепных нервов отмечались расходящееся косоглазие, мелкоаппаратный нистагм при крайних отведениях, проявления псевдобульбарного синдрома. При проведении магнит-

но-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отмечались агенезия corpus callosum, а также аномалия Денди-Уокера (рис. 1).

У пробанда наблюдалась задержка моторного развития: ребенок самостоятельно садится, но сидит плохо, без поддержки не стоит и не ходит, не ползает, берет предметы в руки, перекладывает их из руки в руку. Говорит отдельные слоги, целые слова не произносит. Хорошо знает мать, интересуется игрушками.

На основании проведенного обследования пробанду был поставлен диагноз: пороки развития головного мозга (агенезия мозолистого тела, аномалия Денди-Уокера, перевентрикулярная лейкомаляция), множественные стигмы дисэмбриогенеза, спастический тетрапарез, синдром нарушения когнитивных функций, сенсорная алалия. Ребенок был направлен на цитогенетический анализ.

Цитогенетическое исследование. При проведении цитогенетического анализа у пробанда был выявлен дополнительный материал неизвестного происхождения на коротком плече хромосомы 8, который содержал эухроматиновый и гетерохроматиновый блоки. Кариотип пробанда был записан как 46,XY,add(8)(p22) (рис. 2).

Цитогенетический анализ родителей пробанда показал, что данная хромосомная перестройка возникла de novo. Кариотип матери 46,XX, кариотип отца 46,XY.

Для идентификации хромосомной перестройки у пробанда было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование. Определенные фенотипические особенности пробанда, а также характерная исчерченность дополнительного материала на коротком плече хромосомы 8 позволяли предположить частичную дупликацию короткого плеча хромосомы 8 и соответственно применить специфичные ДНК-зонды.

Молекулярно-цитогенетическое исследование. Молекулярно-цитогенетическое исследование с помощью WCP8 ДНК-зонда позволило определить дополнительный материал на коротком плече хромосомы 8 у пробанда (рис. 3).

В настоящее время с помощью использования молекулярно-цитогенетических технологий стало возможным различить несколько типов частичной дупликации короткого плеча хро-

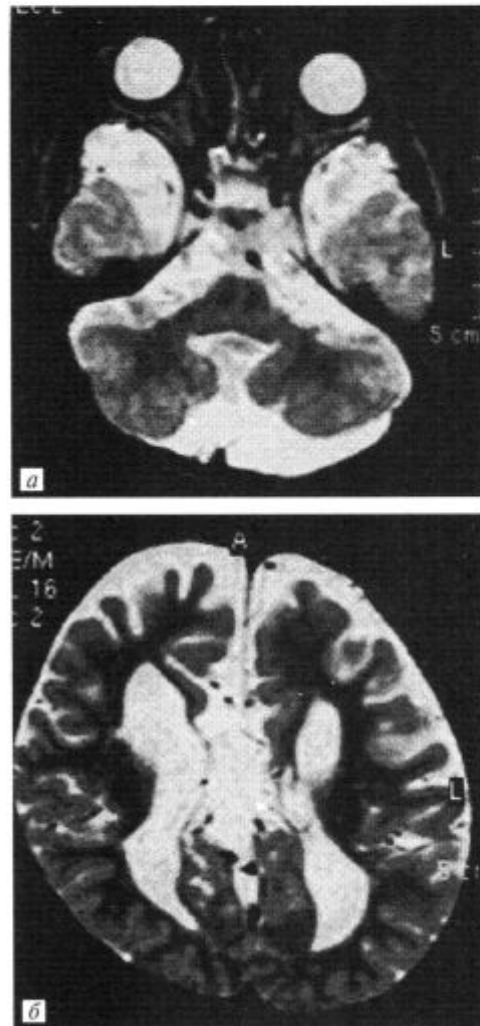


Рис. 1. Фронтальный (а) и сагитальный (б) снимки головного мозга, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)

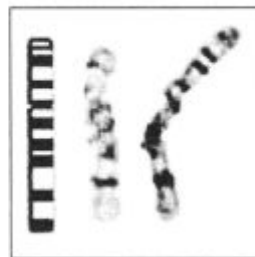


Рис. 2. Идиограмма и гомологи хромосомы 8 у пробанда. Inv dup(8) хромосома справа

мосомы 8 [12]. Среди них описаны инверсии дупликаций, к которым относится описанный нами случай; дупликации дистального района короткого плеча хромосомы 8, включая район 8p23.1; редкие случаи проксимальных дупликаций [6, 13–17]. Детальное описание фенотипа

Сравнительная характеристика клинических данных пробанда с опубликованными данными

Клинические особенности пациентов с inv dup 8p	Данные литературы (общее количество случаев 33) положительно/информативно	Наш случай
Пол пробанда (муж/жен)	11/11	М
Возраст, годы		
пробанда		4,5
матери	29,2	22
отца	31,6	23
Рождение в сроке ≥ 37 недель	17/20	+
Малый вес при рождении	3/27	-
Постнатальная задержка роста	5/19	-
Неврологические особенности		
гипотония	24/25	+
спастическая параплегия	8/20	+
умственная отсталость	33/33	+
увеличенные церебральные желудочки	7/12	+
агенезия corpus callosum	10/13	+
Лицевые дисморфии		
выступающий лоб	25/31	+
круглое лицо	8/20	-
широкая носовая перегородка	16/31	-
вывернутые ноздри	15/30	+
клювовидный нос	18/31	+
отвисшие щеки	12/19	+
высокое небо/ расщелина неба	18/30	+
микрогнатия	15/30	+
вывернутая нижняя губа	21/30	-
большой рот	22/31	-
длинный/плоский фильтр	15/292	+
большие уши	8/30	+
аномалии глаз	11/31	Косо- глазие
курчавые волосы	3/7	+
височное облысение	6/7	-
Аномалии скелета		
короткая шея	10/20	+
длинное туловище	8/15	+
длинные конечности	6/14	-
длинные пальцы	7/24	-
контрактуры в больших суставах	11/30	+
сколиоз	11/31	+
Аномалии внутренних органов		
пороки сердца	6/31	-

больных с различными вариантами частичной трисомии материала короткого плеча хромосомы 8 позволило провести сравнение нашего



Рис. 3. Метафаза пробанда после проведения флюоресцентной in situ гибридизации с ДНК-зондом WCP8

случая с имеющимися в литературе и отобразить результаты сравнения в таблице. Клиническая картина больных, у которых выявлена инверсия дупликации короткого плеча хромосомы 8, включает характерные черты лица, гипотонию, деформированные, низко расположенные ушные раковины, глубокую задержку развития, структурные аномалии мозга (особенно часто наблюдается агенезия corpus callosum), возможны проблемы с кормлением в неонатальном периоде. С возрастом черты лица становятся менее выразительными, наблюдается тяжелая умственная отсталость, появляются ортопедические проблемы, среди них часто встречается паралич нижних конечностей (spastic paraplegia), у некоторых носителей такой хромосомной перестройки описаны пороки сердца и почек [10].

В нашем случае пробанд имел подобные фенотипические особенности, описанные для носителей инверсии дупликации короткого плеча хромосомы 8. В частности, у пробанда отмечались характерные черты лица, глубокая задержка развития, а также структурные аномалии мозга (агенезия corpus callosum) (рис. 1).

Церебральная атрофия и структурные аномалии мозга (особенно часто наблюдается агенезия corpus callosum) характерны для носителей

как инверсии дупликации короткого плеча хромосомы 8, так и дупликации без инверсии [18]. По мнению ряда авторов [9, 18], в районе 8p находятся гены, ответственные за развитие мозга.

Данные литературы, а также наше собственное наблюдение подтверждают предположение о том, что удвоение участка 8p21a8p22 отвечает за характерный клинический фенотип, т.е. данный участок является критическим для проявления характерного фенотипа [19]. Таким образом, сходная картина клинических особенностей нашего случая с описанными в литературе свидетельствует в пользу предположения о том, что данная дупликация обуславливает клинически распознаваемый аутосомный синдром.

С появлением возможности использовать в FISH-методе ДНК-зонды на теломерные участки было выявлено, что инверсия дупликации сопровождается терминальной делецией района 8p23. Так, локус D8S7, который картирован в районе 8p23.1, во всех опубликованных случаях был делетирован [5, 20]. Первое сообщение о делеции 8p23.1 приводит Dill et al., 1987 [21]. Varber et al. [20] и Guo et al. [5] считают, что инверсия дупликации короткого плеча хромосомы 8 всегда сопровождается терминальной делецией. Интересно отметить, что в случаях выявления дупликации без инверсии, большинство из которых унаследованы, такую терминальную делецию не выявляют [13, 17].

Механизмы образования дупликаций и их происхождение интенсивно изучаются. В основе этого явления могут лежать следующие причины: неравный кроссинговер между гомологами, неравный обмен сестринских хроматид, трехточечный обмен, включая U-тип обмена при инверсиях дуплицированного материала [22].

Благодаря применению молекулярных методов стало возможным выявить, что район 8p23 является одним из 150 фрагильных участков генома человека. Можно допустить, что фрагильные участки предрасположены к разрыву, что ведет к образованию как делеции, так и инверсии и дупликации [23–25]. Высокоповторяющиеся последовательности, обнаруженные в районе 8p23.1, могут облегчать неравную рекомбинацию, которая является одним из механизмов возникновения инверсии дупликации.

Последние данные Giglio [26] подтверждают подобные предположения. Авторы исследовали два olfactory receptor-gene кластера, находящиеся в коротком плече хромосомы 8. Было продемонстрировано, что в коротком плече хромосомы 8, а именно в районе 8p23.1, происходит неравный кроссинговер между двумя olfactory receptor-gene кластерами, что и обуславливает образование трех типов макроперестроек и субмикроскопический полиморфизм инверсии. Первые два типа макроперестроек включают случаи инверсии дупликации короткого плеча хромосомы 8 (inv dup(8p)) и случаи дополнительной маркерной хромосомы (+der(8)(8p23.1pter)), отдельные сообщения о которой приводятся в литературе и сопровождаются у ее носителей незначительными аномалиями [27]. К третьему типу макроперестроек относятся случаи интерстициальных делеций 8p23, которые сопровождаются пороками сердца у ее носителей [28, 29]. Поскольку на основании последних данных по исследованию родительского происхождения этой хромосомной перестройки стало известно, что в большинстве случаев она материнского происхождения [30], был проведен микросателлитный анализ района между двумя кластерами у матерей пробандов [26]. Все матери были гетерозиготами по 8p субмикроскопической инверсии, которая произошла между двумя кластерами. Такое явление может обуславливать неравную рекомбинацию, что приводит к появлению inv dup(8p) или der(8p). Следует отметить, что инверсии в коротком плече хромосомы 8 являются вторыми по частоте после описанных в литературе случаев инверсий короткого плеча хромосомы Y, которые обуславливают транслокации в участке расположения гена human protein kinase X (PRKX/PRKY) у XX мужчин и XY женщин [31].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили идентифицировать хромосомную перестройку и сопоставить полученные результаты с приведенными случаями в литературе. Накопление и детальное описание подобных случаев частичной трисомии по отдельным участкам хромосом способствует вычленению хромосомных синдромов из большой группы недифференцированных форм задержки психо-моторного развития с сочета-

нием микроаномалий развития, а также имеет важное значение в расшифровке механизмов возникновения хромосомных перестроек.

Работа была проведена при финансовой поддержке Швейцарского Национального Научного Фонда (Грант номер 7 IP 51778) и частично при финансовой поддержке программы Сорептисус-2.

SUMMARY. We present *de novo* diagnosed case of partial trisomy of short arm of chromosome 8 with psychomotoric delay and microanomalies. Inverted duplication of short arm of chromosome 8 was identified using molecular-cytogenetic method. This case is compared with literature data on the same cases. The further intensive study of such cases is necessary to delineate this chromosomal syndrome

РЕЗЮМЕ. Наводиться випадок часткової трисомії короткого плеча хромосоми 8, яка виникла *de novo* у дитини з затримкою психо-моторного розвитку та мікроаномаліями розвитку. Молекулярно-цитогенетичне дослідження дозволило ідентифікувати інверсію при дуплікації короткого плеча хромосоми 8. Розглядається кореляція клінічної картини обстеженої дитини з подвоєнням ділянки короткого плеча хромосоми 8 та проводиться порівняння з аналогічними випадками, що описані в літературі.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Weleber R.G., Verma R.S., Kimberling W.J., Fieger H.G., Lubs H.A.* Duplication-deficiency of the short arm of chromosome 8 following artificial insemination // *Ann. Genet.* — 1976. — **19**. — P. 241–247.
2. *Feldman G.L., Weiss L., Phelan M.C., Schroer R.J., Van Dyke D.L.* Inverted duplication of 8p: ten new patients and review of the literature // *Amer. J. Med. Genet.* — 1993. — **47**. — P. 482–486.
3. *Minelli A., Floridia G., Rossi E., Clementi M., Tenconi R., Camurri L., Bernardi F., Hoeller H., Re C.P., Marschio P., Wood S., Zuffardi O., Danesino C.* D8S7 is consistently deleted in inverted duplications of the short arm of chromosome 8 (inv dup 8p) // *Hum. Genet.* — 1993. — **92**. — P. 391–396.
4. *Engelen J.J., Die-Smulders C.E. de, Fryns J.P., Hoovers J.M., Albrechts J.C., Loots W.J., Jacobs M.E., Hamers A.J.* Partial trisomy and monosomy 8p due to inversion duplication // *Clin. Genet.* — 1994. — **45**. — P. 203–207.
5. *Guo W.J., Callif-Daley F., Zapata M.C., Miller M.E.* Clinical and cytogenetic findings in seven cases of inverted duplication of 8p with evidence of a telomeric deletion using fluorescence in situ hybridization // *Amer. J. Med. Genet.* — 1995. — **11**. — P. 230–236.
6. *Macmillin M.D., Suri V., Lytle C., Krauss C.M.* Prenatal diagnosis of inverted duplicated 8p // *Amer. J. Med. Genet.* — 2000. — **93**. — P. 94–98.

7. *Seltmann M., Harrington P., Ponder B.A.* A case of inv dup (8p) with early breast cancer // *J. Med. Genet.* — 2000. — **37**. — P. 70–71.
8. *Moog U., Engelen J.J., Albrechts J.C., Baars L.G., Die-Smulders C.E. de* Familial dup(8)(p12p21.1): mild phenotypic effect and review of partial 8p duplications // *Amer. J. Med. Genet.* — 2000. — **94**. — P. 306–310.
9. *Tonk V.S., Wilson G.N., Velagaleti V.N.* Duplication 8 [inv dup(8)(p12p23)] with macrocephaly // *Ann. Genet.* — 2001. — **44**. — P. 195–199.
10. *Masuda K., Nomura Y., Yoshinaga M., Nakamura M., Matsuda Y., Oku S., Miyata K.* Inverted duplication/deletion of the short arm of chromosome 8 in two patients with tetralogy of Fallot // *Pediatr. Int.* — 2002. — **44**. — P. 534–536.
11. *Dutrillaux B., Viegas-Pequignot E.* High resolution R- and G-banding in the same preparation // *Hum. Genet.* — 1988. — **57**. — P. 91–93.
12. *Schinzl A.* Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. — New York: Walter de Gruyter, 2001. — P. 360–368.
13. *Engelen J.J., Die-Smulders C.E. de, Sijstermans J.M., Meers L.E., Albrechts J.C., Hamers A.J.* Familial partial trisomy 8p without dysmorphic features and only mild mental retardation // *J. Med. Genet.* — 1995. — **32**. — P. 792–795.
14. *Barber J.C., Joyce C.A., Collinson M.N., Nicholson J.C., Willatt L.R., Dyson H.M., Bateman M.S., Green A.J., Yates J.R., Dennis N.R.* Duplication of 8p23.1: a cytogenetic anomaly with no established clinical significance // *J. Med. Genet.* — 1998. — **35**. — P. 491–495.
15. *Gibbons B., Tan S.Y., Barber J.C.K., NG C.F., Knight L.A., Lam S., NG.* Duplication of 8p with minimal phenotypic effect transmitted from a mother to her two daughters // *J. Med. Genet.* — 1999. — **36**. — P. 419–422.
16. *Engelen J.J., Moog U., Evers J.L., Dassen H., Albrechts J.C., Hamers A.J.* Duplication of chromosome region 8p23.1→p23.3: a benign variant? // *Amer. J. Med. Genet.* — 2000. — **91**. — P. 18–21.
17. *Fan Y.-S., Siu V.M., Jung J.H., Farrell S.A., Cote G.B.* Direct duplication of 8p21.3ap23.1: A cytogenetic anomaly associated with developmental delay without consistent clinical features // *Amer. J. Med. Genet.* — 2001. — **103**. — P. 231–234.
18. *Digilio M.C., Giannotti A., Floridia G., Uccellatore F., Mingarelli R., Danesino C., Dallapiccola B., Zuffardi O.* Trisomy 8 syndrome owing to isodicentric 8p chromosomes: regional assignment of a presumptive gene involved in corpus callosum development // *J. Med. Genet.* — 1994. — **31**. — P. 238–41.
19. *Die-Smulders C.E. de, Engelen J.J., Schrandt-Stumpel C.T., Govaerts L.C., de Vries B., Vles J.S., Wagemans A., Schijns-Fleuren S., Gillesen-Kaesbach G., Fryns J.P.* Inversion duplication of the short arm of chromosome 8: clinical data on seven patients and review of the literature // *Amer. J. Med. Genet.* — 1995. — **20**. — P. 369–374.
20. *Barber J.C., James R.S., Patch C., Temple I.K.* Protelomeric sequences are deleted in cases of short

- arm inverted duplication of chromosome // *Amer. J. Med. Genet.* — 1994. — **50**. — P. 296–299.
21. *Dill F.J., Schertzer M., Sandercock J., Tischler B., Wood S.* Inverted tandem duplication generates a duplication deficiency of chromosome 8p // *Clin. Genet.* — 1987. — **32**. — P. 109–113.
 22. *Tharapel A.T., Michaelis R.C., Velagaleti G.V.N., Laundon C.H., Martens P.R., Buchanan P.D., Teague K.E., Tharapel S.A., Wilroy R.S.* Chromosome duplications and deletions and their mechanisms of origin // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1999. — **85**. — P. 285–290.
 23. *Jenderny J., Poetsch M., Hoeltzenbein M., Friedrich U., Jauch A.* Detection of a concomitant distal deletion in an inverted duplication of chromosome 3. Is there an overall mechanism for the origin of such duplications/deficiencies? // *Eur. J. Hum. Genet.* — 1998. — **6**. — P. 439–444.
 24. *Kotzot D., Martinez M.J., Bagci G., Basaran S., Baumer A., Binkert F., Brecevic L., Castellan C., Chrzanoska K., Dutly F., Gutkowska A., Karauzum S.B., Krajewska-Walasek M., Luleci G., Miny P., Riegel M., Schuffenhauer S., Seidel H., Schinzel A.* Parental origin and mechanisms of formation of cytogenetically recognisable de novo direct and inverted duplications // *J. Med. Genet.* — 2000. — **37**. — P. 281–286.
 25. *Tsai C-H., Graw S.L., McGavran L.* 8p23 duplication reconsidered: is it a true euchromatic variant with no clinical manifestation? // *J. Med. Genet.* — 2002. — **39**. — P. 769–774.
 26. *Giglio S., Broman K.W., Matsumoto N., Calvari V., Gimelli G., Neumann T., Ohashi H., Voullaire L., Larizza D., Giorda R., Weber J.L., Ledbetter D.H., Zuffardi O.* Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2001. — **68**. — P. 874–883.
 27. *Reddy K.S., Sulcova V., Schwartz S., Noble J.E., Phillips J., Brasel J.A., Huff K., Lin H.J.* Mosaic tetrasomy 8q: inverted duplication of 8q23.3qter in an anaphoid marker // *Amer. J. Med. Genet.* — 2000. — **92**. — P. 69–76.
 28. *Kuo C.T., Morrisey E.E., Anandappa R., Sigrist K., Lu M.M., Parmacek M.S., Soudais C., Leiden J.M.* GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation // *Genes Dev.* — 1997. — **11**. — P. 1048–1060.
 29. *Marynen P., Devriendt K., Van Dael R., Vermeesch J.R., Mathjis G., Brondum-Nielsen K., Hjalgrim H., Fryns J.P.* The GATA4 gene is located in the critical deletion region for congenital heart defects on chromosome 8p23.1 // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1998. — **53**. — P. A7.
 30. *Florida G., Piantanida M., Minelli A., Dellavecchia C., Bonaglia C., Rossi E., Gimelli G., Croci G., Franchi F., Gilgenkrantz S., Grammatico P., Dalpra L., Wood S., Danesino C., Zuffardi O.* The same molecular mechanism at the maternal meiosis I produces mono- and dicentric 8p duplications // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1996. — **58**. — P. 785–796.
 31. *Jobling M.A., Williams K., Schiebtel A., Pandya A., McElreavey K., Salas I., Rappold G.A., Affara N.A., Tyler-Smith C.* A selective difference between Y-chromosomal DNA haplotypes // *Curr. Biol.* — 1998. — **8**. — P. 1391–1394.

Поступила 07.12.03