

## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОСОМНЫМ ДИСБАЛАНСОМ У НОСИТЕЛЕЙ АУТОСОМНЫХ РЕЦИПРОКНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ

© 2019 г. Н. В. Шилова<sup>1</sup>, \*, М. Е. Миньженкова<sup>1</sup>, В. Г. Антоненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр, Москва, 115522 Россия

\*e-mail: nvsh05@mail.ru

Поступила в редакцию 01.02.2019 г.

После доработки 11.03.2019 г.

Принята к публикации 13.03.2019 г.

Важной проблемой медико-генетического консультирования является определение персонализированного риска рождения ребенка с несбалансированным кариотипом в семьях с носительством реципрокной транслокации. Риски формирования зигот с хромосомным дисбалансом у носителей сбалансированных аутосомных транслокаций значительно варьируют. Эти риски будут зависеть от наиболее вероятного для каждой конкретной транслокации типа патологической сегрегации, приводящей к формированию несбалансированных гамет и вероятной жизнеспособности зигот, эмбрионов, плодов или новорожденных с несбалансированным кариотипом. В свою очередь, эти вероятности зависят от многих факторов, в том числе цитогенетических и количественных характеристик транслокации. При регрессионном анализе нескольких независимых факторов и характеристик, влияющих на сегрегационное поведение квадριвалента в мейозе I, для 49 аутосомных реципрокных транслокаций установлено, что статистически значимым, т.е. независимо связанным с риском рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом, является терминальное расположение точек разрывов на хромосомах, вовлеченных в транслокацию.

**Ключевые слова:** аутосомные реципрокные транслокации, патологическая мейотическая сегрегация, хромосомный дисбаланс, регрессионный анализ, отношение шансов.

**DOI:** 10.1134/S0016675819090169

Аутосомные реципрокные транслокации (АРТ) являются самой частой структурной хромосомной аномалией у человека и встречаются в популяции с частотой 0.08–0.3% [1]. У носителей таких транслокаций спаривание гомологичных сестринских хроматид в мейозе отличается от такового у нормальных индивидуумов. Если в норме на стадии пахитены мейоза I гомологи спариваются с образованием бивалента, то при конъюгации двух дериватных хромосом с их нормальными гомологами формируется квадριвалент — единственно возможная конфигурация, обеспечивающая возможность полного гомосинапсиса между вовлеченными в транслокацию хромосомами. Из 32 вариантов мейотической сегрегации квадριвалента только в двух возможно формирование сбалансированных по генетическому материалу гамет: в одном — с нормальным кариотипом, в другом — со сбалансированным кариотипом. Все остальные варианты рассматриваются как патологические и приводят к формированию несбалансированных по генетическому материалу гамет (зигот). Поэтому носители реципрокных транслокаций (транслокационные гетерозиготы)

имеют повышенный риск рождения детей с умственной отсталостью и/или множественными врожденными пороками развития (МВПР) вследствие хромосомного дисбаланса при патологической мейотической сегрегации АРТ.

С развитием молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), стало возможным проводить анализ мейотической сегрегации у мужчин — носителей реципрокных транслокаций, а также исследовать паттерн сегрегации у эмбрионов при проведении преимплантационной генетической диагностики (ПГД). Было показано, что каждая реципрокная транслокация имеет специфический паттерн сегрегации, что значительно затрудняет анализ мейотического поведения хромосом, формирующих квадριвалент [2, 3]. Тем не менее отмечено, что сегрегация квадριвалента ассоциирована с некоторыми специфическими особенностями транслокации, такими как размер центрического и транслоцированного сегментов, генный контент транслоцированных сегментов, а также участие в транслокации акро-

центрических хромосом и хромосомы 9 [4–6]. При анализе бластомеров, полученных для проведения ПГД в случаях, когда один из супругов являлся носителем АРТ, было установлено, что реципрокные транслокации с терминально расположенными точками разрывов ассоциированы со значительным увеличением частоты эмбрионов с хромосомным дисбалансом [7]. Кроме того, на мейотическое поведение хромосом в квадриленте оказывает влияние его геометрическая форма, а именно степень асимметрии. При исследовании сегрегационного паттерна эмбрионов при ПГД у носителей аутосомных реципрокных транслокаций было показано, что при наличии сильно асимметричного квадрилента повышается риск формирования аномальных зигот, приводящих к развитию эмбрионов с хромосомным дисбалансом [8, 9].

Влияние пола носителя транслокации на сегрегационное поведение хромосом в квадриленте неочевидно, тем не менее был показан эффект материнского носительства АРТ в преимущественной сегрегации 3 : 1, когда имеет место нерасхождение центромер гомологичных хромосом [10]. Имеются сообщения, что частота патологической сегрегации 2 : 2 выше у мужчин – носителей транслокации [7]. Однако Xanthopoulos с соавт. [11] при ПГД в семьях с носительством АРТ не обнаружили различий в частоте эмбрионов со сбалансированным кариотипом у носителей различного пола.

Одним из ключевых моментов медико-генетического консультирования семей с носительством АРТ является оценка повторного риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом, обусловленным патологическими типами сегрегации хромосом в гаметогенезе у родителя – носителя транслокации [12]. Определение индивидуального повторного риска рождения ребенка с несбалансированным кариотипом в таких семьях особенно актуально в контексте персонализированной медицины. В отличие от моногенных болезней, для которых можно рассчитать риск рождения больных детей, особенности мейотической сегрегации хромосомных перестроек и, в частности, аутосомных реципрокных транслокаций не позволяют применить простую математическую модель, позволяющую обеспечить точную оценку риска для носителей хромосомных перестроек [13].

Считается, что идеальным подходом при расчете риска рождения больного ребенка в семьях с носительством реципрокных транслокаций является использование эмпирических данных, полученных при анализе родословных нескольких семей с одинаковой транслокацией. Но поскольку подавляющее большинство транслокаций уникальны в силу бесконечного разнообразия точек разрывов на хромосомах, такие данные получить

невозможно [14]. Поэтому разработка методов оценки риска хромосомного дисбаланса при АРТ с использованием статистических моделей – крайне актуальна.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы периферической крови носителей АРТ ( $n = 49$ ) и образцы пуповинной крови плодов ( $n = 52$ ) при проведении пренатальной диагностики в этих семьях. Во всех случаях были получены данные о кариотипе и исходах зарегистрированных беременностей.

Длины центрических и транслоцированных сегментов дериватных хромосом (ЦС и ТС), а также длины отдельных хромосом измеряли в миллионах пар нуклеотидов (млн пн) в соответствии с положением о цитогенетических бэндах на физической карте генома человека (assembly 19) геномного браузера UCSC.

Степень асимметрии квадрилента определяли по отношению длин транслоцированных и центрических сегментов (наибольший ТС/наименьший ТС, наибольший ЦС/наименьший ЦС), рассчитываемых отдельно. Квадрилент считался умеренно асимметричным, если отношения длин ТС или ЦС были меньше 2, и сильно асимметричным, когда оба соотношения были 2 и более [9].

Оценку расположения точек разрывов проводили по количественному критерию, определяемому как отношение длин ТС к размерам плеча хромосом, вовлеченных в транслокацию. Транслокация с терминальным расположением точек разрывов считалась таковой, если хотя бы одно из двух таких соотношений было менее 0.2 [7].

Идентификацию специфических факторов, влияющих на риск рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом при носительстве АРТ, проводили при логистическом регрессионном анализе (бинарная логистическая регрессия). Для статистической обработки данных использована статистическая среда R (<https://www.CRAN.R-project.org>) и пакеты для обработки данных (<https://cran.gis-lab.info>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки факторов, ассоциированных с риском рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом, был использован метод бинарной логистической регрессии, позволяющий исследовать зависимость дихотомических (бинарных) переменных от независимых переменных (предикторов) и предсказать значения бинарной зависимой переменной по набору независимых переменных [15]. Дихотомической (бинарной) переменной, определяющей бинарный

исход, являлся статус потомка носителя АРТ: 1 – жизнеспособный ребенок с МВПР и/или установленным хромосомным дисбалансом, 0 – нежизнеспособный плод/ребенок или ребенок с нормальным фенотипом. В качестве независимых переменных (предикторов – Pr) были выбраны следующие характеристики, оказывающие влияние на мейотическое поведение квадриллента и выживаемость зигот:

Pr1 – пол носителя транслокации женский;

Pr2 – на транслоцированных сегментах преобладают G-позитивные бэнды (характеристики АРТ по количественному содержанию G-негативных и G-позитивных бэндов в транслоцированных сегментах представлены в табл. 1);

Pr3 – в транслокации задействована хромосома 9;

Pr4 – в транслокации задействованы акроцентрические хромосомы (13–15, 21 и 22);

Pr5 – квадриллент сильно асимметричен;

Pr6 – хотя бы одна из точек разрывов расположена терминально (характеристики АРТ по степени асимметрии квадриллента и локализации точек разрывов, рассчитанные по предложенным критериям соответственно [7, 9], представлены в табл. 2).

Анализируемые независимые переменные для всех 49 АРТ представлены в табл. 3.

Результаты регрессионного анализа для каждого предиктора представлены в табл. 4. По значениям статистической ошибки первого рода ( $p$ ) для коэффициентов регрессии можно видеть, что статистически значимым, т.е. независимо связанным с риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом, является только один из предикторов, а именно терминальность точек разрывов ( $p = 0.01$ ).

Статистически значимой связи между риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом и полом носителя транслокации, обогаченностью транслоцированных сегментов структурными генами, вовлеченностью в транслокацию акроцентрических хромосом и хромосомы 9, а также со степенью асимметрии квадриллента не выявлено, т.е. эти предикторы не вносят значимого вклада в нашу модель логистической регрессии.

Такое заключение позволило сформировать еще одну модель логистической регрессии (логит-модель 2) с включением только статистически значимого предиктора – терминальное расположение точек разрывов (табл. 5). В данной модели статистическая значимость данного предиктора возрастает ( $p = 0.007$ ).

Для сравнения альтернативных моделей с разным числом параметров, когда требуется выбрать наилучший набор независимых переменных, ис-

пользуется информационный критерий Акаике. Чем меньше этот критерий, тем лучше модель [16]. Как видно из данных табл. 4 и 5, логит-модель 2 является более предпочтительной, поскольку имеет меньший критерий Акаике.

Для оценки общей значимости логит-моделей было проведено сравнение отклонений остатков обеих логит-моделей между собой и с отклонением нулевой модели по критерию хи-квадрат с использованием теста ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ – Analysis Of Variance) (табл. 6). Как видно из представленных данных, логит-модель 2 статистически значимо лучше, чем нулевая модель, т.е. модель без независимых переменных ( $p < 0.005$ ). Незначимая величина критерия хи-квадрат ( $p = 0.33$ ) свидетельствует о том, что сокращенная модель с одной независимой переменной (логит-модель 2) соответствует этим данным так же хорошо, как и модель, созданная на основе восьми независимых переменных (логит-модель 1), и ее использование является целесообразным.

Поскольку в логистической регрессии в качестве моделируемых значений бинарной переменной используется логарифм отношения шансов, который сложно интерпретировать, можно потенцировать коэффициенты регрессии, чтобы представить их в виде отношения шансов [15]. Отношение шансов является одним из способов описать в численном выражении связь (отсутствие или наличие) определенного исхода с присутствием или отсутствием определенного фактора в конкретной статистической группе, т.е. оценить связь между определенным исходом и фактором риска. Отношение шансов не только определяет статистическую значимость связи между фактором и исходом, но и позволяет дать количественную оценку этой связи.

Отношение шансов для логит-модели 2, в которой статистически значимым предиктором является терминальное расположение точек разрывов на хромосомах, вовлеченных в АРТ, представлено в табл. 7. Как видно из представленных в таблице данных, шансы рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом возрастают в 6 раз при носительстве аутосомных реципрокных транслокаций, в которых хотя бы один из дериватов имеет терминальное расположение точки разрыва. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95%-ный доверительный интервал не включает 1, а значения его нижней и верхней границ больше 1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Метод логистической регрессии как статистический инструмент для оценки риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисба-

**Таблица 1.** Характеристики реципрокной транслокации по количественному содержанию (млн пн) G-негативных (G-) и G-позитивных (G+) бэндов в транслоцированных сегментах

№ п/п	Реципрокная транслокация	TC1		TC2		ΣG-	ΣG+	ΣG+/ΣG-
		G-	G+	G-	G+			
1	t(1;2)(p22;p15)	38.3	50.1	28.1	33.2	66.4	83.3	1.3
2	t(1;5)(q44;p15.1)	2.9	0.0	8.0	7.0	10.9	7	0.6
3	t(1;11)(q43;q21)	5.6	0.0	17.7	20.1	23.3	20.1	0.9
4	t(1;11)(q44;p11.2)	2.9	0.0	22.1	26.7	25	26.7	1.1
5	t(1;12)(p32;q24.2)	31.7	24.4	9.8	6.0	41.5	30.4	0.7
6	t(1;14)(q42;q32)	7.5	11.1	5.1	0.8	12.6	11.9	0.9
7	t(2;3)(q21;p21)	53.9	54.2	14.4	29.7	68.3	83.9	1.2
8	t(2;4)(p25;q31)	9.5	2.7	14.1	28.6	23.6	31.3	1.3
9	t(2;11)(p23.3;p15.5)	12.0	12.0	2.8	0.0	14.8	12	0.8
10	t(2;21)(q34;q21)	17.6	10.3	11.7	9.6	29.3	19.9	0.7
11	t(3;4)(q13.2;q31.1)	36.0	48.5	15.8	33.9	51.8	82.4	1.6
12	t(3;4)(q28;q31)	5.7	4.4	14.1	28.6	19.8	33	1.7
13	t(3;12)(q25.1;p13.3)	19.7	26.2	8.0	2.1	27.7	28.3	1.0
14	t(3;14)(q13.3;q23)	34.3	44.7	17.9	24.6	52.2	69.3	1.3
15	t(4;5)(q31;p15.3)	15.8	28.6	4.5	0.0	20.3	28.6	1.4
16	t(4;19)(p15.2;p13.2)	12.4	8.9	6.9	0.0	19.3	8.9	0.5
17	t(4;22)(q23;q12)	29.5	60.6	9.5	9.6	39	70.2	1.8
18	t(5;6)(q14;p12.2)	43.8	54.3	20.3	31.5	64.1	85.8	1.3
19	t(5;6)(p15.1;p25.1)	8.0	7.0	2.3	1.9	10.3	8.9	0.9
20	t(5;9)(q33;p22)	12.8	12.4	9.0	7.6	21.8	20	0.9
21	t(5;10)(p14;p14)	11.4	11.9	5.8	0.8	17.2	12.7	0.7
22	t(5;12)(p13.3;q21)	12.7	16.2	23.9	23.3	36.6	39.5	1.1
23	t(5;15)(q31;q24)	20.7	20.7	14.4	11.5	35.1	32.2	0.9
24	t(5;18)(q33;q22.3)	12.8	12.4	5.0	0.0	17.8	12.4	0.7
25	t(5;20)(p12;q13.3)	21.7	20.8	9.5	7.1	31.2	27.9	0.9
26	t(6;21)(q15;q21)	39.6	43.5	11.7	9.6	51.3	53.1	1.03
27	t(7;9)(p22;q22)	2.8	4.5	21.4	23.2	24.2	27.7	1.1
28	t(7;9)(q35;p13)	8.7	2.5	15.9	29.4	24.6	31.9	1.3
29	t(7;14)(q31;q11.1)	17.9	17.4	38.8	49.4	56.7	66.8	1.2
30	t(7;17)(p12;p11)	19.5	31.0	13.7	8.5	33.2	39.5	1.2
31	t(8;9)(q22;q21.2)	23.9	20.9	28.3	31.8	52.2	52.7	1.0
32	t(8;10)(q22;p13)	23.9	20.9	5.8	6.4	29.7	27.3	0.9
33	t(8;11)(p23;q21)	2.2	4.0	17.7	20.1	19.9	24.1	1.2
34	t(8;11)(q22;q14)	23.9	20.9	22.1	24.6	46	45.5	1.0
35	t(9;12)(p12;q24.3)	18.5	22.5	4.6	3.4	23.1	25.9	1.1
36	t(10;14)(q11.2;q13)	36.9	52.5	31.3	39.4	68.2	91.9	1.3
37	t(10;18)(q25.1;q23)	14.9	8.7	2.5	0.0	17.4	8.7	0.5
38	t(10;18)(q26.2;p11.2)	4.9	0.0	4.3	4.2	9.2	4.2	0.5
39	t(11;13)(p13;q33)	11.4	19.6	28.9	39.0	40.3	58.6	1.5
40	t(11;18)(q25;q21)	4.2	0.0	9.5	12.4	13.7	12.4	0.9
41	t(11;20)(q13.3;q13.1)	26.7	37.9	9.5	7.1	36.2	45	1.2
42	t(11;20)(q23.3;p11.2)	8.1	5.7	11.4	9.9	19.5	15.6	0.8
43	t(11;22)(q23.3;q11.2)	8.1	5.7	12.1	9.6	20.2	15.3	0.8
44	t(11;22)(q23.3;q11.2)	8.1	5.7	12.1	9.6	20.2	15.3	0.8
45	t(14;21)(q21;q21)	26.4	33.7	11.7	9.6	38.1	43.3	1.1
46	t(15;18)(q24;q21)	14.5	11.5	9.5	12.4	24.0	23.9	1.0
47	t(15;20)(q11.1;p11.2)	37.7	44.1	11.4	9.9	49.1	54	1.1
48	t(15;20)(q21;p12)	20.8	28.8	5.1	4.1	25.9	32.9	1.3
49	t(18;20)(q22.1;q11.2)	6.9	4.4	13.1	15.5	20	19.9	1.0

Таблица 2. Характеристика 49 реципрокных транслокаций по степени асимметрии квадривалента и локализации точек разрывов

№ п/п	Реципрокная транслокация	ТС1	ТС2	Max TC/ minTC	ЦС1	ЦС2	Max ЦС/ minЦС	Степень асимметрии квадривалента	Длина плеча 1	ТС1/ длина плеча 1	Длина плеча 2	ТС2/ длина плеча 2	ТТР
1	t(1;2)(p22;p15)	88.4	61.3	1.4	160.9	181.9	1.1	Умеренная	125.0	0.71	93.3	0.66	-
2	t(1;5)(q44;p15.1)	2.9	15	5.2	246.4	165.9	1.5	»	124.3	0.02	48.4	0.31	+
3	t(1;11)(q43;q21)	5.6	37.8	6.8	243.7	97.2	2.5	Сильная	124.3	0.05	81.3	0.46	+
4	t(1;11)(q44;p11.2)	2.9	43.5	15.0	246.4	91.5	2.7	»	124.3	0.02	53.7	0.81	+
5	t(1;12)(p32;q24.2)	56.1	15.8	3.6	193.2	118.1	1.6	Умеренная	125.0	0.45	98.1	0.16	+
6	t(1;14)(q42;q32)	18.6	5.9	3.2	230.7	101.4	2.3	Сильная	124.3	0.15	89.7	0.07	+
7	t(2;3)(q21;p21)	108.1	44.2	2.4	135.1	153.8	1.1	Умеренная	150.0	0.72	91.0	0.49	-
8	t(2;4)(p25;q31)	12.2	42.7	3.5	231	148.5	1.6	»	93.3	0.13	140.8	0.30	+
9	t(2;11)(p23.3;p15.5)	24	2.8	8.6	219.2	132.2	1.7	»	93.3	0.26	53.7	0.05	+
10	t(2;21)(q34;q21)	27.9	21.3	1.3	215.3	24	9.0	»	150.0	0.19	34.9	0.61	+
11	t(3;4)(q13.2;q31.1)	84.5	49.7	1.7	113.5	141.5	1.2	»	107.0	0.79	140.8	0.35	-
12	t(3;4)(q28;q31)	10.1	42.7	4.2	187.9	148.5	1.3	»	107.0	0.09	140.8	0.30	+
13	t(3;12)(q25.1;p13.3)	45.9	10.1	4.5	152.1	123.8	1.2	»	107.0	0.43	35.8	0.28	-
14	t(3;14)(q13.3;q23)	79	42.5	1.9	119	62.1	1.9	»	107.0	0.74	89.7	0.47	-
15	t(4;5)(q31;p15.3)	44.4	4.5	9.9	146.8	176.4	1.2	»	140.8	0.32	48.4	0.09	+
16	t(4;19)(p15.2;p13.2)	21.3	6.9	3.1	169.9	52.2	3.3	Сильная	50.4	0.42	26.5	0.26	-
17	t(4;22)(q23;q12)	90.1	21.7	4.2	101.1	29.6	3.4	»	140.8	0.64	14.7	1.48	-
18	t(5;6)(q14;p12.2)	98.1	51.8	1.9	82.8	119.3	1.4	Умеренная	132.5	0.74	61.0	0.85	-
19	t(5;6)(p15.1;p25.1)	15	4.2	3.6	165.9	166.9	1.0	»	48.4	0.31	61.0	0.07	+
20	t(5;9)(q33;p22)	25.2	16.6	1.5	155.7	124.6	1.2	»	132.5	0.19	49.0	0.34	+
21	t(5;10)(p14;p14)	23.3	12.2	1.9	157.6	123.3	1.3	»	48.4	0.48	40.2	0.30	-
22	t(5;12)(p13.3;q21)	28.9	47.2	1.6	152	86.7	1.8	»	48.4	0.60	98.1	0.48	-
23	t(5;15)(q31;q24)	41.4	27.3	1.5	139.5	75.2	1.9	»	132.5	0.31	83.5	0.33	-
24	t(5;18)(q33;q22.3)	25.2	5	5.0	155.7	73.1	2.1	Сильная	132.5	0.19	60.9	0.08	+
25	t(5;20)(p12;q13.3)	42.5	16.6	2.6	138.4	46.4	3.0	»	48.4	0.88	35.5	0.47	-
26	t(6;21)(q15;q21)	83.1	24.1	3.4	88	24	3.7	»	110.1	0.75	34.9	0.69	-

Таблица 2. Окончание

№ п/п	Реципрокная транслокация	ТС1	ТС2	Max TC/ minTC	ЦС1	ЦС2	Max ЦС/ minЦС	Степень асимметрии квадριвалента	Длина плеча 1	ТС1/ длина плеча 1	Длина плеча 2	ТС2/ длина плеча 2	ТТР
27	t(7;9)(p22;q22)	7.3	44.6	6.1	151.8	96.6	1.6	Умеренная	59.9	0.12	92.2	0.48	+
28	t(7;9)(q35;p13)	11.2	36.3	3.2	147.9	104.9	1.4	»	99.2	0.11	49.0	0.74	+
29	t(7;14)(q31;q11.1)	35.3	88.2	2.5	123.8	19.1	6.5	Сильная	99.2	0.36	89.7	0.98	-
30	t(7;17)(p12;p11)	50.5	24	2.1	108.6	57.2	1.9	Умеренная	59.9	0.84	24.0	1.00	-
31	t(8;9)(q22;q21.2)	44.8	60.1	1.3	101.6	81.1	1.3	»	100.8	0.44	92.2	0.65	-
32	t(8;10)(q22;p13)	44.8	12.2	3.7	101.6	123.3	1.2	»	100.8	0.44	40.2	0.30	-
33	t(8;11)(p23;q21)	6.2	37.8	6.1	140.2	97.2	1.4	»	45.6	0.14	81.3	0.46	+
34	t(8;11)(q22;q14)	44.8	46.7	1.0	101.6	88.3	1.2	»	100.8	0.44	81.3	0.57	-
35	t(9;12)(p12;q24.3)	41	8	5.1	100.2	125.9	1.3	»	49.0	0.84	98.1	0.08	+
36	t(10;14)(q11.2;q13)	89.4	70.7	1.3	46.1	36.6	1.3	»	95.3	0.94	89.7	0.79	-
37	t(10;18)(q25.1;q23)	23.6	2.5	9.4	111.9	75.6	1.5	»	95.3	0.25	60.9	0.04	+
38	t(10;18)(q26.2;p11.2)	4.9	8.5	1.7	130.6	69.6	1.9	»	95.3	0.05	17.2	0.49	+
39	t(11;13)(p13;q33)	31	8.2	3.8	104	107	1.0	Сильная	53.7	0.58	97.3	0.08	+
40	t(11;18)(q25;q21)	4.2	21.9	5.2	130.8	56.2	2.3	»	81.3	0.05	60.9	0.36	+
41	t(11;20)(q13.3;q13.1)	64.6	16.6	3.9	70.4	46.4	1.5	Умеренная	81.3	0.79	35.5	0.47	-
42	t(11;20)(q23.3;p11.2)	13.8	21.3	1.5	121.2	41.7	2.9	»	81.3	0.17	35.5	0.60	+
43	t(11;22)(q23.3;q11.2)	13.8	27.8	2.0	121.2	23.5	5.2	Сильная	81.3	0.17	14.7	1.89	+
44	t(11;22)(q23.3;q11.2)	13.8	27.8	2.0	121.2	23.5	5.2	»	81.3	0.17	14.7	1.89	+
45	t(14;21)(q21;q21)	63.8	24.1	2.6	43.5	24	1.8	Умеренная	89.7	0.71	34.9	0.69	-
46	t(15;18)(q24;q21)	27.3	21.9	1.2	75.2	56.2	1.3	»	83.5	0.33	60.9	0.36	-
47	t(15;20)(q11.1;p11.2)	83.5	21.3	3.9	19	41.7	2.2	Сильная	83.5	1.00	27.5	0.77	-
48	t(15;20)(q21;p12)	49.6	9.2	5.4	52.9	53.8	1.0	Умеренная	83.5	0.59	27.5	0.33	-
49	t(18;20)(q22.1;q11.2)	11.3	28.6	2.5	66.8	34.4	1.9	»	60.9	0.19	35.5	0.81	+

Примечание. ЦС1 — длина центрического сегмента 1, ЦС2 — длина центрического сегмента 2, ТС1 — длина транслоцированного сегмента 1, ТС2 — длина транслоцированного сегмента 2. Длины сегментов даны в млн пн. ТТР — терминальные точки разрывов.

Таблица 3. Распределение бинарной переменной (БП) и предикторов (Pr)

№ п/п	Транслокация	БП	Pr1	Pr2	Pr3	Pr4	Pr5	Pr6
1	XX,t(1;2)(p22;p15)	0	1	1	0	0	0	0
2	XX,t(1;5)(q44;p15.1)	1	1	0	0	0	0	1
3	XY,t(1;11)(q43;q21)	1	0	0	0	0	1	1
4	XY,t(1;11)(q44;p11.2)	1	0	1	0	0	1	1
5	XX,t(1;12)(p32;q24.2)	1	1	0	0	0	0	1
6	XX,t(1;14)(q42;q32)	1	1	0	0	1	1	1
7	XX,t(2;3)(q21;p21)	0	1	1	0	0	0	0
8	XX,t(2;4)(p25;q31)	1	1	1	0	0	0	1
9	XY,t(2;11)(p23.3;p15.5)	1	0	0	0	0	0	1
10	XX,t(2;21)(q34;q21)	1	1	0	0	1	0	1
11	XY,t(3;4)(q13.2;q31.1)	0	0	1	0	0	0	0
12	XX,t(3;4)(q28;q31)	1	1	1	0	0	0	1
13	XY,t(3;12)(q25.1;p13.3)	1	0	1	0	0	0	0
14	XX,t(3;14)(q13.3;q23)	0	1	1	0	1	0	0
15	XX,t(4;5)(q31;p15.3)	1	1	1	0	0	0	1
16	XX,t(4;19)(p15.2;p13.2)	1	1	0	0	0	1	0
17	XY,t(4;22)(q23;q12)	0	0	1	0	1	1	0
18	XX,t(5;6)(q14;p12.2)	0	1	1	0	0	0	0
19	XY,t(5;6)(p15.1;p25.1)	1	0	0	0	0	0	1
20	XX,t(5;9)(q33;p22)	0	1	0	1	0	0	1
21	XY,t(5;10)(p14;p14)	1	0	0	0	0	0	0
22	XX,t(5;12)(p13.3;q21)	1	1	1	0	0	0	0
23	XY,t(5;15)(q31;q24)	0	0	0	0	1	0	0
24	XX,t(5;18)(q33;q22.3)	0	1	0	0	0	1	1
25	XY,t(5;20)(p12;q13)	1	0	0	0	0	1	0
26	XX,t(6;21)(q15;q21)	1	1	1	0	1	1	0
27	XX,t(7;9)(p22;q22)	0	1	1	1	0	0	1
28	XX,t(7;9)(q35;p13)	1	1	1	1	0	0	1
29	XX,t(7;14)(q31;q11.1)	1	1	1	0	1	1	0
30	XX,t(7;17)(p12;p11.1)	1	1	1	0	0	0	0
31	XX,t(8;9)(q22;q21.2)	0	1	1	1	0	0	0
32	XY,t(8;10)(q22;p13)	0	0	0	0	0	0	0
33	XY,t(8;11)(p23;q21)	1	0	1	0	0	0	1
34	XY,t(8;11)(q22;q14)	0	0	0	0	0	0	0
35	XX,t(9;12)(p12;q24.3)	1	1	1	1	0	0	1
36	XX,t(10;14)(q11.2;q13)	1	1	1	0	1	0	0
37	XX,(10;18)(q25.1;q23)	1	1	0	0	0	0	1
38	XX,(10;18)(q26.2;p11.2)	1	1	0	0	0	0	1
39	XY,t(11;13)(p13;q33)	0	0	1	0	1	0	1
40	XY,t(11;18)(q25;q21)	1	0	0	0	0	1	1
41	XY,t(11;20)(q13.3;q13.1)	0	0	1	0	0	0	0
42	XY,t(11;20)(q23.3;p11.2)	1	0	0	0	0	0	1
43	XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)	1	1	0	0	1	1	1
44	XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)	1	1	0	0	1	1	1
45	XY,t(14;21)(q21;q21)	1	0	1	0	1	0	0
46	XX,t(15;18)(q24;q21)	1	1	0	0	1	0	0
47	XX,t(15;20)(q11.1;p11.2)	0	1	1	0	1	1	0
48	XX,(15;20)(q21;p12)	0	1	1	0	1	0	0
49	XY,t(18;20)(q22.1;q11.2)	1	0	0	0	0	0	1
Всего		49	30	26	5	15	13	25

**Таблица 4.** Исследование взаимосвязи между характеристиками АРТ и рождением жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом (логит-модель 1)

Предиктор	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости ( <i>p</i> )
Пересечение (свободный член)	-0.1672	0.7858	-0.2130	0.8315
R1	0.6592	0.7981	0.8260	0.4088
R2	-0.3976	0.7930	-0.5010	0.6161
R3	-0.4238	0.8333	-0.5090	0.6110
R4	-2.4772	1.3206	-1.8760	0.0607
R5	0.5819	0.8996	0.6470	0.5177
R6	2.1987	0.8921	2.4650	<b>0.0137</b>
Информационный критерий Акаике	63.365			

**Таблица 5.** Исследование взаимосвязи между терминальностью точек разрывов в АРТ и рождением жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом (логит-модель 2)

Предиктор	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости ( <i>p</i> )
Пересечение (свободный член)	-0.1671	0.4097	-0.408	0.68344
Точки разрывов являются терминальными	1.8253	0.6822	2.675	<b>0.00746</b>
Информационный критерий Акаике	59.088			

**Таблица 6.** Оценка общей значимости логит-модели 1 и логит-модели 2 по критерию хи-квадрат

	Нулевая модель, логит-модель 1	Нулевая модель, логит-модель 2	Логит-модель 1, логит-модель 2
Отклонения остатков	63.262, 49.365	63.262, 55.088	49.365, 55.088
Значение хи-квадрат	13.897	8.1743	5.7228
Уровень значимости ( <i>p</i> )	0.03081	0.004249	0.3341

лансом при носительстве АРТ уже применялся ранее некоторыми исследователями [17, 18]. В пионерской работе Sans с соавт. провели оценку модели логистической регрессии, сформированной при анализе 1252 АРТ и включающей 25 предикторов, в том числе размер центрических и транслоцированных сегментов, локализацию точек разрывов, возраст и пол родителей, а также вовлеченность в транслокацию различных морфологических групп хромосом. Авторы показали ассоциацию пола носителя транслокации с хромосомами, вовлеченными в формирование дериватов (хромосома 9 и акроцентрические хромосомы), а также длиной ТС [17]. Однако критерии определения длины ТС были нечеткими и субъективными, основанными на непосредственном измерении хромосом в фотографиях метафазных пластинок.

Почти два десятилетия спустя Aguilar с соавт. [18] показали, что с риском рождения потомства с несбалансированным кариотипом ассоциированы такие признаки как вовлеченность в АРТ хромосом 9, 21 и 22, а также локализация точек разрывов на коротких плечах хромосом, однако не показали подобной ассоциации с размерами ТС, которые определялись по тем же критериям, что и в вышеупомянутой работе [17]. В нашей модели впервые был использован такой показатель как терминальное расположение точек разрывов на хромосомах, вовлеченных в АРТ. Выбор данного предиктора был обусловлен фактом, что транслокации с терминально расположенными точками разрывов ассоциированы со значительным увеличением частоты эмбрионов с хромосомным дисбалансом [7]. При исследовании характеристик

**Таблица 7.** Регрессионные коэффициенты и отношение шансов для логит-модели 2

Предиктор	Коэффициент регрессии	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал для отношения шансов
Пересечение (свободный член)	-0.1671	—	—
Точки разрывов являются терминальными	1.8253	6.2045	(1.63; 23.63)

АРТ, влияющих на частоту формирования эмбрионов со сбалансированным кариотипом, пригодных для переноса *in utero* при ПГД, Dul с соавт. [8] показали, что относительный размер транслоцированных сегментов не является независимым предиктором, ассоциированным с формированием сбалансированных зигот. Это позволило авторам предположить, что данный независимый признак является предиктором жизнеспособности эмбрионов с хромосомным дисбалансом [8]. В нашей выборке критерий терминального расположения точек разрывов, основанный на относительном размере транслоцированного сегмента, также оказался статистически значимо связанным с риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом.

На сегрегационное поведение квадриллента оказывают влияние многие факторы. Так, например, геометрическая конфигурация квадриллента сама по себе может влиять на сегрегацию. Показано, что на мейотическую сегрегацию оказывает влияние степень симметрии квадриллента: в асимметричных квадриллентах отмечается тенденция к патологическим типам сегрегации, тогда как в более симметричных квадриллентах — к альтернативному типу [9]. Удивительно, что такой критерий как степень асимметрии квадриллента, а именно сильно асимметричный квадриллент оказался статистически незначимым. Действительно, было показано, что при наличии сильно асимметричного квадриллента повышается риск формирования аномальных зигот, приводящих к развитию эмбрионов с хромосомным дисбалансом, который оценивался для всех возможных типов сегрегации [8, 9]. Такое несоответствие данных можно объяснить тем фактом, что в цитируемых работах авторы исследовали варианты всех возможных паттернов мейотической сегрегации у эмбрионов при ПГД в семьях с носительством АРТ и, по-видимому, значительная доля таких эмбрионов не является жизнеспособной.

В качестве одного из возможных критериев АРТ, ассоциированных с риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом, рассматривался генный контент транслоцированных сегментов, а именно содержание в них G-бэндов.

Такой выбор был обусловлен фактом, что качество хромосомного материала, определяемое со-

держанием G(R)-бэндов, может быть предиктором патологической сегрегации мейотического квадриллента у носителей АРТ, приводящей к формированию зигот с несбалансированным кариотипом [17]. G-негативные (R-позитивные) бэнды являются сайтами более интенсивной транскрипции, чем другие регионы генома [19] и, следовательно, дисбаланс по этим районам может быть летальным. Кроме того, мейотическое спаривание может быть различным в более поздних (G-позитивные (R-негативные) бэнды) и более ранних (G-негативные (R-позитивные) бэнды) реплицирующихся сайтах, что может вносить дополнительный вклад в преимущественную патологическую сегрегацию [20]. Поэтому оценка такого фактора, как преобладание в транслоцированных сегментах G-позитивных бэндов, содержащих AT-богатую поздно реплицирующуюся ДНК, бедную генами (что может обуславливать жизнеспособность эмбриона при патологических типах мейотической сегрегации квадриллента), казалась необходимой. Однако генный контент транслоцированных сегментов, оценивающийся как их обогащенность G-позитивными бэндами, в первоначальной логит-модели 1 оказался статистически незначимым предиктором, не ассоциированным с рождением жизнеспособного потомства с хромосомным дисбалансом.

Таким образом, регрессионный анализ показал, что меньший информационный критерий Акаике и достигнутый уровень значимости логит-модели 2 позволяют считать фактор терминального расположения точек разрывов независимо связанным с риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом. Шансы рождения такого ребенка в 6 раз выше при носительстве АРТ, в которых хотя бы один из дериватов имеет терминально расположенную точку разрыва (0.2 и менее размера соответствующего плеча хромосомы), по сравнению с АРТ, в которых точки разрывов не являются терминальными.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам национального и/или международного комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochhar P., Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2013. V. 39. P. 113–120.
2. Escudero T., Abdelhadi I., Sandalinas M. et al. Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations // *Fertil. Steril.* 2003. V. 79. P. 1528–1534.
3. Munne S. Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocations heterozygotes // *Cytogenet. Genome Res.* 2005. V. 111. P. 305–309.
4. Cans C., Cohen O., Mermet M. et al. Human reciprocal translocations: is the imbalanced mode at birth predictable? // *Hum. Genet.* 1993. V. 21. P. 228–232.
5. Anton E., Uidal F., Blanco J. Reciprocal translocations: tracing their meiotic behavior // *Genet. Med.* 2008. V. 10. P. 730–738.
6. Lim C., Cho J., Song I. et al. Estimation of chromosomal imbalances in preimplantation embryos from preimplantation genetic diagnosis cycles of reciprocal translocations with or without acrocentric chromosomes // *Fertil. Steril.* 2008. V. 90. P. 2144–2151.
7. Ye Y., Qian Y., Xu C. et al. Meiotic segregation analysis of embryos from reciprocal translocation carriers in PGD cycles // *Reproduct. Biomed. Online.* 2012. V. 24. P. 83–90.
8. Dul E., Echten-Arends J., Groen H. et al. Can characteristics of reciprocal translocations predict the chance of transferable embryos in PGD cycles? // *J. Clin. Med.* 2014. V. 3. P. 348–358.
9. Zhang Y., Zhu S., Wu J. et al. Quadrivalent asymmetry in reciprocal translocation carriers predict meiotic segregation patterns in cleavage stage embryos // *Reproduct. Biomed. Online.* 2014. V. 29(4). P. 490–498. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.06.010>
10. Scriven P., Flint F., Khalaf Y. et al. Benefits and drawbacks of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for reciprocal translocations: lessons from a prospective cohort study // *Eur. J. Hum. Genet.* 2013. V. 21. P. 1035–1041.
11. Xanthopoulou L., Mantzouratou A., Mania A. et al. When is old too old for preimplantation genetic diagnosis for reciprocal translocations? // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. P. 1002–1006. <https://doi.org/10.1002/pd.2813>
12. Van Derwerken D. Bayesian assessment of genetic risk in families with a balanced translocations // *J. Genet. Counsel.* 2015. V. 24. P. 541–547.
13. Young I. Introduction to Risk Calculation in Genetic Counseling. Oxford Univ. Press, 2007. Third ed. 241 p.
14. Gardner R.J., Amor D.J. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford Monographs of Medical Genetics no. 6. Int. Oxford Press, 2018. 5th ed. 1268 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780199329007.001.0001>
15. Кабаков П.И. Р в действии. Анализ и визуализация данных на языке R. М.: ДМК Пресс, 2014. 589 с.
16. Шипунов А.Б., Балдин Е.М., Волкова А.И. и др. Наглядная статистика. Используем R!. М.: ДМК Пресс, 2012. 298 с.
17. Cans C., Cohen O., Lavergne C. et al. Logistic regression model to estimate the risk of unbalanced offspring in reciprocal translocations // *Hum. Genet.* 1993. V. 92. P. 598–604.
18. Aguilar J., Bacallao-Guerra J., Bacallao-Gallestey J. et al. Estimating the risk for unbalanced chromosomal aberrations in the offspring from translocation-carrying parents // *Biotechnol. Aplicada.* 2011. V. 28. P. 156–160.
19. Shaffer L., McGowan-Jordan J., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN). Basel: Int. Karger, 2013. 140 p.
20. De Perdigo A., Gabriel-Robez O., Ratomponirina C., Rumpler Y. Synaptonemal complex analysis in a human male carrier of a 4;6 translocation: heterosynapsis without previous homosynapsis // *Hum. Genet.* 1991. V. 86. P. 279–282.

## Estimation the Risk Factors of Chromosome Imbalance at Birth for Autosomal Reciprocal Translocation Carriers

N. V. Shilova<sup>a,\*</sup>, M. E. Minzhenkova<sup>a</sup>, and V. G. Antonenko<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

\*e-mail: nvsh05@mail.ru

An important problem of genetic counseling of reciprocal translocation carriers is to determine the personalized risk of transmitting chromosome abnormalities to the offspring. The risk of imbalance at birth varies considerably from one translocation to another. It will depend on the probability of malsegregation and the likelihood of subsequent viability. In turn, these probabilities depend on many factors, including some cytogenetic and quantitative characteristics of translocation. Binary logistic regression method (R-statistics) was used to estimate the factors associated with the risk of a viable imbalance child in 49 carriers of autosomal reciprocal translocation. It was found that the terminal breakpoints on the chromosomes involved in the translocation was independently associated with the risk of a viable unbalanced child. The influence of variables measured by adjusted odds ratio show the classical strong association with terminal breakpoints.

**Keywords:** autosomal reciprocal translocation, meiotic malsegregation, chromosome imbalance, binary logistic regression method, odds ratio.