

Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами

С.Г. Ворсанова, З.А. Ахмедова, И.А. Демидова, М.С. Игнатова, И.Ю. Юров, А.К. Берешева, Е.А. Харина, Ю.Б. Юров
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ,
Научный центр психического здоровья РАМН

Cytogenetic characteristic of children with nephropathy from regions polluted with toxic metals

S.G. Vorsanova, Z.A. Akhmedova, I.A. Demidova, M.S. Ignatova, I.Y. Yurov, A.K. Berecheva, E.A. Kharina, Y.B. Yurov

Ключевые слова: хромосомные варианты, хромосомные аномалии, цитогенетическое обследование, эко-нефропатии, обследование детей.

В работе представлена цитогенетическая характеристика детей с заболеваниями почек. Основное внимание уделено хромосомным вариантам, частота которых значительно выше в группе детей с эконепропатиями, чем в популяции здоровых детей. В качестве своеобразного контроля проведено цитогенетическое обследование детей с различными нефропатиями из отделения наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, поступивших для лечения из различных регионов России, где нет аналогичного загрязнения среды тяжелыми металлами. В группе сравнения частота хромосомных вариантов оказалась близкой к общепопуляционной. Данный показатель можно использовать как маркер развивающейся патологии почек у лиц, проживающих в регионе, загрязненном тяжелыми металлами.

Cytogenetic characteristic of children with kidney diseases is presented in the study. Chromosome abnormalities' frequency is considerably higher in children with ecological nephropathy than in healthy children. Cytogenetic examination of children with different forms of nephropathy from the Department of congestive and acquired kidney diseases of Institute of Pediatrics and Child Surgery was conducted as some sort of a control. Children included were from various regions of Russia without toxic metal pollution. Frequency of chromosome abnormalities in the control group turned out to be close to frequency in common population. This indicator could be used as a marker of nephropathy developing in people from regions polluted with toxic metals.

В последние годы большое внимание привлекает экопатология человека. Развитие экологически детерминированных заболеваний почек характеризуется латентным, торпидным течением, в связи с чем возникают трудности их ранней диагностики [10]. Поэтому необходим поиск различных биологических маркеров, которые могут указывать на предрасположенность к развитию эконепропатии.

Показано, что хромосомы человека отличаются высокой чувствительностью к действию радиации и химических веществ, называемых мутагенными факторами. При изучении воздействия этих факторов различают хромосомные нарушения (мутации) в соматических и половых клетках. Первые затрагивают жизнедеятельность настоящего организма, а вторые проявляются в последующем поколении. Известно, что мутации хромосом в половых или зародышевых клетках ведут к образованию неполных гамет, в результате которых может произойти рождение детей с хромосо-

мными аномалиями или синдромами [5, 23], а мутации хромосом в соматических клетках – к образованию неспецифических хромосомных аномалий в виде хромосомных и/или хроматидных пробелов, разрывов, обменов, которые не сопровождаются определенными клиническими проявлениями. Подобные мутации не наследуются [5], но могут проявляться при воздействии на организм ребенка, различных мутагенных факторов, в том числе тяжелых металлов [14].

В настоящее время появляются публикации, в которых сообщается об увеличении околоцентромерного гетерохроматина отдельных хромосом при почечной патологии, связанной с воздействием тяжелых металлов. Как известно, эти участки хромосом не несут уникальных генов, но феномен их увеличения при различных заболеваниях и воздействии определенных экологических факторов является предметом дискуссии [2, 6, 22].

Дети с предположительной хромосомной патологией нуждаются в корректном цитогенетическом

Адрес для переписки: 127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ ПЦДХ МЗ РФ
Телефон: 484-19-48. Ворсанова Светлана Григорьевна

обследовании [3]. Прежде всего это относится к детям, имеющим патологию органов мочевой системы (ОМС): во-первых, потому что она ухудшает и без того тяжелое состояние здоровья ребенка и может служить непосредственной причиной гибели больного [8], а во-вторых, она встречается и при тех хромосомных синдромах, которые совместимы с жизнью (синдромы Шерешевского–Тернера, Свайера, особенно мозаичные формы), когда при соответствующей лечебной коррекции ребенок может расти и развиваться в семье.

Материал и методы

Цитогенетическое обследование детей, госпитализированных в отделение наследственных и приобретенных болезней почек, проводили по показаниям, которыми служили наличие врожденных пороков (ВНР) и/или микроаномалий развития (МАР), а также задержка психомоторного развития [5, 23]. Все 60 обследованных детей страдали той или иной патологией почек. Обследование было проведено 30 (10 мальчиков и 20 девочек) детям, подвергшимся длительному воздействию малых доз солей тяжелых металлов (в основном, Cd и Cr) и проживающих в г. Зеленограде (1 группа), и 30 пациентам контрольной группы (13 мальчиков и 17 девочек), госпитализированных в связи с различными заболеваниями органов мочевой системы в это же отделение из районов Российской Федерации, где не было экологического влияния тяжелых металлов (2 группа). Исследование осуществляли на препаратах метафазных хромосом, которые получали из лимфоцитов периферической крови, культивируемых в условиях *in vitro*. Средний возраст детей был 9,3 года в 1 группе и 9,1 года во 2 группе. Кроме того, для уточнения цитогенетических результатов обследовались 4 супружеские пары (8 индивидуумов) – родители детей 1 группы (средний возраст обследованных отцов был 32,8 лет, матерей – 27,5 лет).

Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования проводились согласно оригинальным протоколам в соответствии с последней Международной системой номенклатуры цитогенетики человека [15, 20, 21].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы сравнения стандартных выборок. Для этого определяли среднее и стандартное отклонение групп и число степеней свободы по критерию Стьюдента. Результаты считали достоверными, если различия по t-критерию Стьюдента были незначимы ($p < 0,05$).

Хромосомные аномалии у детей с патологией ОМС из «чистых» и загрязненных регионов

У 30 детей 1 группы специфические аномалии хромосом не обнаружены. В то же время, во 2 (контрольной) группе у 3 из 30 детей обнаружены следующие хромосомные синдромы: синдром Шерешевского–Тернера, полная форма (кариотип 45,X); синдром Свайера (кариотип 46,XY у девочки); синдром Шерешевского–Тернера, мозаичная форма (кариотип 46,XY/45,X) (табл. 1, рис. 2–4). Хромосомные аномалии встречались у 10,0% детей 2 группы, в то время как в первой они не встречались вообще. При статистической обработке не выявлено различий в частоте хромосомных аномалий между группами детей, подвергшимися воздействию солей тяжелых металлов, и в контрольной группе ($p < 0,1$) (табл. 1). Следует отметить, что в одном случае при диагностике синдрома Шерешевского–Тернера применялся метод молекулярно-цитогенетической диагностики, так как «классический» цитогенетический метод показал нормальный кариотип при клинической картине, соответствующей этому синдрому. При использовании ДНК зондов [20, 24], специфичных к хромосоме X (pYAM 10–40 и 13.22.J), и молекулярной гибридизации *in situ* (IISH и FISH) обнаружен кариотип синдрома Шерешевского–Тернера (45,X).

Обсуждая результаты исследования, следует отметить, что пороки ОМС, осложненные нефропатиями, встречаются довольно часто при различных хромосомных аномалиях и синдромах [3, 4]. Пороки ОМС могут наблюдаться изолированно, но в большинстве своем они входят в комплекс врожденных пороков развития (ВНР). Их частота при хромосомных синдромах и аномалиях составляет около 80%. В 1 группе, то есть у детей, подверженных воздействию солей тяжелых металлов, мы не наблюдали специфических, связанных с определенным фенотипом, хромосомных аномалий и синдромов. Во 2 группе имели место два случая синдрома Шерешевского–Тернера (полная и мозаичная форма), в которых были выявлены: подковообразная почка с ведущей клинической симптоматикой пиелонефрита и незавершенный поворот (без клинических проявлений). В одном случае наблюдали синдром Свайера с кариотипом 46,XY и женским фенотипом, при котором на фоне различных микроаномалий развития наблюдали клиническую симптоматику гломерулонефрита.

Пороки ОМС не являются, как правило, ведущими симптомами хромосомных синдромов [8], но в отдельных случаях почечная патология может явиться

Результаты и обсуждение

Результаты цитогенетических исследований детей, подверженных воздействию солей тяжелых металлов, и в контрольной группе

Таблица 1

	Группы детей, подверженные воздействию солей тяжелых металлов (группа 1)			Контрольная группа (группа 2)		
	Нормальные кариотипы	Хромосомные аномалии	Хромосомные варианты	Нормальные кариотипы	Хромосомные аномалии	Хромосомные варианты
Количество пациентов	14	–	16	25	3	2
Проценты	46,7%	–	53,3%	83,3%	10,0%	6,7%
Общее число пациентов	30			30		

Примечание. При сравнении хромосомных аномалий и хромосомных вариантов в двух группах были выявлены следующие значения p : $p > 0,1$ и $p 0,001$ соответственно.



Рис. 1. Удельный вес хромосомных вариантов у детей, проживающих на территориях, загрязненных солями тяжелых металлов

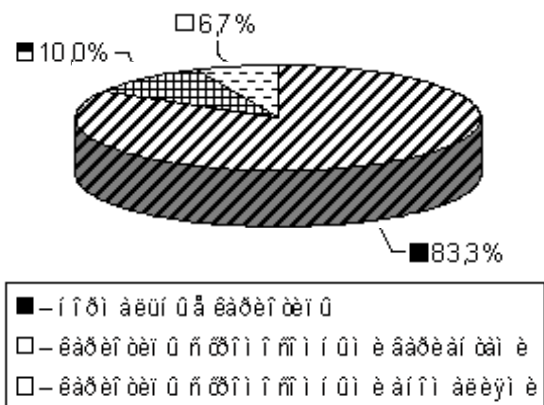


Рис. 2. Удельный вес хромосомных вариантов и хромосомных аномалий у детей в контрольной группе

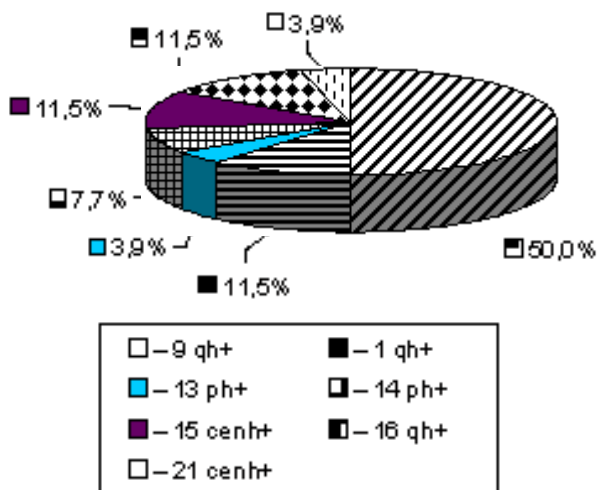


Рис. 3. Удельный вес каждого хромосомного варианта у детей, проживающих на территориях, загрязненных солями тяжелых металлов

- 1-12. 46,XX
- 13-25. 46,XY
- 26. 46,XX,1phq
- 27. 46,XX,9phq
- 28. 46,XY (женский пол, синдром Свайера)
- 29. 45,X (синдром Шерешевского-Тернера, полная форма)
- 30. 45,X [16]/ 46,XX [84] (синдром Шерешевского-Тернера, мозаичная форма)

Рис. 4. Случаи увеличения околоцентромерного гетерохроматина, хромосомных аномалий и нормального кариотипа в контрольной группе (2 группа)

1. 46,XX,9phq
2. 46,XX,9qh+
3-10. 46,XX
11. 46,XX,1qh+
12. 46,XX,9phq
13-18. 46,XY
19. 46,XX,9phq,15cenh+
20. 46,XX,9phq,14cenh+
21. 46,XY,9qh+
22. 46,XY,13cenh+,14cenh+,15cenh+
23. 46,XX,1phq,9phq,9qh+,15cenh+,16qh+
24. 46,XX,9phq,9qh+,15cenh+,16qh+
25. 46,XX,9phq
26. 46,XX,9qh+,16qh+,21cenh+
27. 46,XY,9phq,9qh+
28. 46,XX,1phq,9qh+
29. 46,XX,9phq
30. 46,XY,9phq

Рис. 5. Случаи увеличения околоцентромерного гетерохроматина (С-гетерохроматина) и нормального кариотипа у детей, подверженных воздействию солей тяжелых металлов (1 группа)

- 1. Семья Ч:
ребенок – 46,XY;
отец – 46,XY;
мать – 46,XX,1phq.
- 2. Семья Д:
ребенок – 46,XY,9qh+;
отец – 46,XY,9qh+;
мать – 46,XX,9phq.
- 3. Семья Ш:
ребенок – 46,XX,9qh+,15cenh,16qh+,21cenh+;
отец – 46,XY,16qh+,21cenh+;
мать – 46,XX,9qh+,15cenh+.
- 4. Семья Г:
ребенок – 46,XX,1phq,9phq,9qh+,15cenh+,16qh+;
ребенок – 46,XX,9phq,9qh+,15cenh+,16qh+;
отец – 46,XY,1phq,9phq,15cenh+;
мать – 46,XX,9qh+,16qh+.

Рис. 6. Случаи увеличения С-гетерохроматина у детей и родителей, подвергшихся воздействию солей тяжелых металлов

непосредственной причиной гибели больного, что наблюдалось нами при синдроме Орбели, где основным клиническим проявлением был нефротический синдром, связанный с кистозной дисплазией почек [9]. Наши наблюдения позволяют сказать, что дети, находящиеся под наблюдением у нефрологов и имеющие, кроме заболеваний ОМС, задержку психомоторного развития, ВПР и/или малые аномалии развития (МАР), подлежат обязательному цитогенетическому обследованию.

Хромосомные нарушения (хромосомные варианты) у детей с патологией ОМС из «чистых» и загрязненных районов

Хромосомные варианты (увеличение околоцентромерного гетерохроматина) обнаружены и в 1 и во 2 группах: в 53,3% и в 6,7% соответственно (рис. 1 и 2). Причем в первой группе в 9 из 16 (более 50%, условно) случаев можно было наблюдать несколько (от 2 до 5) хромосомных вариантов (рис. 5). Приняв их общее число за 100%, можно сказать, что в 1 группе чаще всего наблюдался 9qh+ (50,0%), затем 1qh+, 16qh+ и 15cenh+ (по 11,5%), далее – 14cenh+ (7,7%), 13cenh+ (3,9%) и 21cenh+ (3,9%) (рис. 3 и 5). В контрольной группе наблюдали всего два хромосомных варианта – 9qh+ и 1qh+ – в виде перичентромерной инверсии околоцентромерного гетерохроматина – 9phqh и 1phqh.

До настоящего времени при воздействии солей тяжелых металлов наблюдали увеличение неспецифических хромосомных аномалий, в основном, в виде хромосомных и хроматидных разрывов. Эти находки представлялись как мутагенное воздействие солей тяжелых металлов на хромосомы человека [13]. При этом японские авторы говорили также о возможности проявления так называемого синдрома «итай-итай», при котором обнаруживали высокую частоту хроматидных aberrаций, а клинически наблюдались приступы болей в поясничной области, конечностях и по всему телу при наличии постоянной протеинурии, глюкозурии и повышения экскреции с мочой кадмия [19]. В последних публикациях отмечают также, что после воздействия цинка увеличивается околоцентромерный гетерохроматин в виде 9qh+ и выявляется патология ОМС [22].

Известно, что увеличение околоцентромерного гетерохроматина встречается и в общей популяции – до 4% случаев [6, 11]. Однако отмечены группы риска, в которых это наблюдают чаще. Это прежде всего супружеские пары с нарушением репродуктивной функции [1], а также дети с задержкой психомоторного развития и врожденными пороками развития органов [5]. В этих двух группах частота индивидуумов с хромосомными вариантами составляет до 20%. В литературе имеются также данные о хромосомных вариантах при различных экологических воздействиях [7]. Так, известно, что у жителей высокогорья в Сардинии наблюдалось увеличение околоцентромерного гетерохроматина хромосом 1 и 9 [17], и авторы связывали это событие с проживанием индивидуумов в условиях гипоксии. К пребыванию в условиях гипоксии следует, вероятно, отнести и пациентов с синдромом Картагенера, у которых наблюдали увеличение числа хромосомных вариантов

[6]. При этом наиболее часто в это событие вовлекалась хромосома 15. В нашем исследовании наиболее часто увеличение околоцентромерного гетерохроматина мы наблюдали в хромосоме 9. Имеются также исследования, в которых увеличение околоцентромерного гетерохроматина отдельных хромосом связывают с воздействием радионуклидов и с большим сроком проживания детей на загрязненных ими территориях [2]. Во всех случаях предполагается селективная ценность С-гетерохроматина для адаптации человека к некоторым экстремальным средовым факторам (гипоксии, холоду, радиоактивным веществам и т. д.).

Сравнивая результаты цитогенетических исследований в 1 и 2 группах, также можно предположить возможную роль околоцентромерного гетерохроматина (С-гетерохроматина) в адаптации к такому неблагоприятному экологическому фактору, как воздействие солей тяжелых металлов. Различия в увеличении С-гетерохроматина в этих группах достоверны ($p < 0,001$) (табл. 1). Нельзя исключить, что патология ОМС в этих условиях связана с увеличением С-гетерохроматина. Для подтверждения такой связи, вероятно, необходимо проанализировать сроки проживания детей в данном регионе. Дети 1 группы подвергались постоянному воздействию солей тяжелых металлов в течение всей своей жизни, в среднем на протяжении 9,3 года. Следует также отметить, что доказан факт наследуемости большинства хромосомных вариантов. Обсуждались также данные о кодоминантном наследовании вариантов 1qh+, 9qh+ и 16qh+ [16]. Вместе с тем некоторые исследователи придерживаются мнения о возможности образования различных вариантов С-гетерохроматина *de novo* [18]. Различий по полу в варибельности С-гетерохроматина хромосом не обнаружено. Тем не менее, анализ наследуемости С-гетерохроматина позволил бы ответить не только на вопрос о его происхождении, но и подтвердить влияние солей тяжелых металлов на околоцентромерный гетерохроматин отдельных хромосом. И влияние этого фактора доказывают и различные функциональные исследования. Так, при определении солей тяжелых металлов выяснилось, что у детей с хромосомными вариантами содержание кадмия в моче составляло 0,020 мг/л, хрома – 0,285 мг/л, свинца – 0,450 мг/л, в то время как у детей без хромосомных вариантов эти показатели составляют соответственно: менее 0,013 мг/л ($p < 0,05$), 0,223 мг/л, 0,282 мг/л.

Хромосомные нарушения у родителей детей, подвергшихся воздействию солей тяжелых металлов

С целью анализа наследования хромосомных вариантов и выяснения их происхождения обследовались родители детей, подвергшихся воздействию солей тяжелых металлов. Поскольку продолжительность периода проживания родителей в данном регионе была в среднем выше, чем у детей и составляла: у отцов 13,8 лет, а у матерей – 19,9 лет (у детей 9,3 г.), то единственным критерием выбора супружеских пар для проведения цитогенетического исследования было число хромосомных вариантов у ребенка. Цитогенетический анализ был проведен в четырех семьях, в одной из которых у ребенка не обнаружен хромосомный вариант, в другой

обнаружен один вариант, в третьей выявлены четыре варианта, в четвертой обнаружено четыре и пять хромосомных вариантов у двух детей. Полученные результаты представлены на рис. 6.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что хромосомные варианты наследуются кодоминантно: только две инверсии окологентромерного гетерохроматина не наследовались ребенком. Исключить влияние тяжелых металлов на клетки родителей в данных случаях невозможно. К сожалению, нельзя сказать, когда произошло увеличение окологентромерного гетерохроматина у родителей, поскольку они дольше детей проживали в данном регионе. Ответ на поставленный вопрос можно было бы получить при обследовании отцов и матерей родителей, но для этих исследований они были практически недоступны. В литературе имеются данные о том, что с возрастом индивидуума при старении клеток увеличиваются хромосомные варианты отдельных хромосом [12]. Для детей с эконефропатологией вопрос о времени появления увеличенного окологентромерного гетерохроматина отдельных хромосом остается открытым. Но очевидно, что, с одной стороны, и увеличенный С-гетерохроматин обнаружен в группе детей, подвергшихся воздействию солей тяжелых металлов, с развитием патологии ОМС, и число таких случаев достоверно отличается от контроля, а с другой стороны, более чем у половины таких детей наблюдалась патология ОМС.

Мы полагаем, необходимо дальнейшее исследование данного феномена как возможного цитогенетического маркера результата действия солей тяжелых металлов на клетки различных органов и тканей, в том числе и ОМС.

Закключение

Получены данные о цитогенетических изменениях у детей с нефропатиями, позволяющие предполагать связь между развитием этих нефропатий и экологическими загрязнениями среды, в данном случае с солями тяжелых металлов. Результаты исследований дают основание считать, что изучая предрасполагающие факторы и маркеры эконефропатий, следует специально обращать внимание на хромосомные варианты, так как этот феномен не только может быть маркером торпидно развивающейся патологии почек у лиц, проживающих в загрязненном тяжелыми металлами регионе, но и, вероятно, свидетельствовать о мутагенном эффекте указанных ксенобиотиков, что требует соответствующих профилактических и терапевтических воздействий.

Литература

1. Берешева А.К. Роль молекулярно-цитогенетической диагностики в генетическом консультировании супружеских пар с нарушением репродуктивной функции, 1994, Автореферат канд. диссертации, М., 20.
2. Ворсанова С.Г., Берешева А.К., Николаева Е.А., Колотий А.Д., Демидова И.А., Юров И.Ю., Балева Л.С., Соха Л.Г., Юров Ю.Б. Цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследование специфических хромосомных аномалий и вариантов у детей, проживающих в загрязненных по радиоактивному цезию (^{137}Cs) районах Российской Федерации после аварии на Чернобыльской

атомной электростанции (ЧАЭС). Сибирский экологический журнал, 2000; 7; 1, 79–84.

3. Ворсанова С.Г., Демидова И.А. Проблемы диспансеризации семей с хромосомными аномалиями. 1988, Лечение и диспансеризация детей с врожденной и наследственной патологией, М., 32–38.

4. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Дегтярева Э.М. Пороки развития органов мочевой системы и хромосомные аномалии. 1988, Нефропатии при врожденных и наследственных заболеваниях у детей. М., 35, 43.

5. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Р., «Молот», 1999; 191.

6. Демидова И.А., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д., Розина Н.Н., Юров Ю.Б. Цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование детей с синдромом Картагенера. 1999, Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 35–39.

7. Демидова И.А., Ахмедова З.А., Берешева А.К., Игнатова М.С., Ворсанова С.Г. Цитогенетические обследования детей с эконефропатией, связанной с воздействием тяжелых металлов. 1996, Москва, Сборник тезисов 2-го съезда нефрологов России, 65.

8. Игнатова М.С., Барашичев Ю.И., Дегтярева Э.М., Ворсанова С.Г. (СССР), Павловченко О., Клюка В., Тишлер В. (СССР). Нефропатии у детей с хромосомными абберациями. 1987, Вопросы охраны материнства и детства, 7, 41–44.

9. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Л., Медицина, 1989; 456.

10. Игнатова М.С., Харина Е.А., Длин В.В. и др. Нефропатии в регионе, загрязненном солями тяжелых металлов, и возможности лечебно-профилактических мероприятий (Терапевтический архив, 1996; 8; 31–35).

11. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. М., Наука, 1986; 431.

12. Цонева М., Крачунова М., Цанчева М., Лозанова Т. Возрастные различия в С-полиморфизма на хромозоме У при человека. 1980, Совр. мед., 8, 432–435.

13. Fu J.Y., Huang X.S., Zhu X.Q. Study on peripheral blood lymphocytes chromosome abnormality of people exposed to cadmium in environment. 1999, Biomed Environ Sci, 12(1), 15–19.

14. Hutner E., Gotze A., Nikolova T. Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution. 1999, Mutat. Res., 30; 445(2), 251–257.

15. ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature. F. Mitelman (ed); S. Karger, Basel, 1995, 5, 115.

16. Phillips R.B. Inheritance of Q- and C-band polymorphisms. 1977, Can. J. Genet. Cytol., 19, 3, 405–413.

17. Rossino R., Orru S., Milia A., Mameli M. Variability patterns of populations in Sardinia. 1988, Atti Assoc. Genet. Ital., 34, 275–276.

18. Simi S., Tarsi F. Polymorphism of human chromosomes 1, 9, 16, variations, segregation and mosaicism. 1982, Hum. Genet., 62, 3, 217–220.

19. Yu. Shiriatsbi. Cytogenetic studies in 12 patients with Itai-Itai disease. 1975, Humangenetik, 27, 31–44.

20. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Ionnau I., Georgbiou A., Hadgimarkou M., Patasalis P.C., Roizes G., Sbaronin V.O., Kravets V.S., Vorsanova S.G. Identification and molecular cytogenetic characterisation of large subsets of human plasmids, cosmids, PAC and YAC clones: The search DNA probes for pre- and postnatal diagnosis. 1997, Cs. Pediat., 52, 7, 529–538.

21. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridisation: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. 1994, Focus, 115–116.

22. Tubek S., Karcz-Socha I., Lewicki R., Krajewska B., Zabel M. Renovascular hypertension with high serum zinc in serum of a patient with ceroid-lipofuscinosis and genome 46, XY, 9qh+. 1999, Pol. Arch. Med. Wewn., 101(1): 59–63.

23. Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Soloviev I.V., Demidova I.A., Malet P., Vecbova N.V., Roizes G. Molecular cytogenetic diagnosis of chromosomal anomalies in genetic counselling. 1997, Cs. Pediat., 52, 7, 538–544.

24. Yurov Yu.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Alexandrov I.A., Marcais B., Lewis R., Roizes G. High resolution fluorescence in situ hybridization using cyanine and fluorescein dyes: ultra rapid chromosome detection by directly fluorescently labelled alphoid DNA probes. 1996, Hum. Genet., 95, 327–334.